

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Vergleichende Untersuchungen konventioneller und minimierter extrakorporaler
Zirkulation bei aorto-koronaren Bypassoperationen:
Beeinflussung der perioperativen Inflammation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Ina Schwabenland

aus Stuttgart

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Hasford

Prof. Dr. med. N. Mendler

Prof. Dr. med. S. Nees

Mitbetreuung durch den

Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. G. Nollert

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2006

Inhalt	Seite
1 Einleitung.....	3
2 Methoden	7
2.1 Patienten	7
2.1.1 Patientenkollektiv	7
2.1.2 Patientenanamnese.....	8
2.2 Operationen	11
2.2.1 MEKZ	11
2.2.1.1 MEKZ-Aufbau.....	11
2.2.1.2 MEKZ-Priming.....	14
2.2.1.3 Kardioplegie	14
2.2.2 KEKZ.....	15
2.2.2.1 KEKZ-Aufbau	15
2.2.2.2 KEKZ-Priming	15
2.2.2.3 Kardioplegie	15
2.2.3 Vergleich von MEKZ und KEKZ	16
2.2.4 Anästhesie und Herz-Lungen-Maschine	17
2.2.5 Intraoperative Komplikationen.....	18
2.3 Messungen	19
2.3.1 Blutentnahmen.....	19
2.3.2 Kreislaufparameter	20
2.3.3 Messwerte der Herzlungenmaschine und Blutgasanalyse.....	20
2.3.4 Perioperative Parameter.....	22
2.4 Studienplanung und statistische Methoden	23
2.4.1 Studiendesign.....	23
2.4.2 Patientenaufklärung.....	23
2.4.3 Methoden zur Datenerfassung	23
2.4.4 Statistische Methoden.....	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Laborparameter.....	25
3.1.1 Blutbild	25
3.1.1.1 Hämatokrit und Hämoglobin	25
3.1.1.1.1 Hämatokrit	25
3.1.1.1.2 Hämoglobin	27
3.1.2 Inflationsparameter	28
3.1.2.1 C-reaktives Protein (CRP)	28
3.1.2.2 Leukozyten	29
3.1.2.3 Interleukin 6.....	30
3.1.2.4 Interleukin 10.....	31
3.1.2.5 Interleukin-2 Rezeptor	32

3.1.2.6	TNF-alpha p55 Rezeptor	33
3.1.2.7	TNF-alpha p75 Rezeptor	34
3.1.2.8	Granulozyten	35
3.1.2.9	Lymphozyten	37
3.1.2.10	Monozyten	38
3.1.3	Herzenzyme	39
3.1.3.1	Troponin I	39
3.1.3.2	Kreatinphosphokinase (CK)	40
3.1.3.3	CK-MB	41
3.1.3.4	Erythrozyten	42
3.1.4	Blutgasanalyse und Kreislaufparameter	43
3.2	Blutverlust und Fremdblutgabe	45
3.2.1	Blutverlust	45
3.2.1.1	Retransfusion über einen Cellsaver	45
3.2.1.2	Blutverlust postoperativ	46
3.2.2	Gabe von Fremdblutprodukten	46
3.3	Intensivparameter	47
3.3.1	Intubationsdauer und Intensivstationsaufenthalt	47
3.3.2	Postoperative Komplikationen	47
3.4	Medikation	47
3.4.1	Positiv inotrope Substanzen	48
3.4.2	Vasodilatoren	49
3.4.3	Antiarrhythmika	49
4	Diskussion	50
4.1	Diskussion der Methode	50
4.1.1	Patienten und Operationen	50
4.1.2	Unterschiede der MEKZ zur KEKZ	51
4.1.2.1	Offenes und geschlossenes Perfusionssystem	51
4.1.2.2	Unterschiede zwischen Zentrifugal- und Rollenpumpen	52
4.1.2.3	Heparinbeschichtung der inneren Oberfläche	52
4.1.2.4	Unterschied zwischen Blutkardioplegie und kristalloider Lösung	53
4.1.2.5	Priming	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse	55
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
7	Anhang	81
7.1	Verzeichnis der Abbildungen	81
7.2	Verzeichnis der Tabellen	82
8	Danksagung	83
9	Lebenslauf	84

Liste der verwendeten Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

ACT	= activated clotting time
BE	= Basenüberschuss (base excess)
CCS	= Canadian Cardiovascular Society (Angina Pectoris Klassifikation)
CK	= Kreatinphosphokinase
CK-MB	= Kreatinphosphokinase Myokardtyp
CRP	= C-reaktives Protein
EK	= Erythrozytenkonzentrat
EKZ	= Extrakorporale Zirkulation
F	= Blutfluss an der Herz-Lungen-Maschine
F_{gas}	= Gasfluss an der Herz-Lungen-Maschine
FFP	= Fresh Frozen Plasma
FiO_2	= Volumenanteil des Sauerstoffs am Atemgas
Hb	= Hämoglobin
HES	= Hydroxyäthylstärke
Hkt	= Hämatokrit
HLM	= Herzlungenmaschine
IL	= Interleukin
KEKZ	= konventionelle extrakorporale Zirkulation
MAP	= mittlerer arterieller Blutdruck
MEKZ	= minimierte extrakorporale Zirkulation
NYHA	= New York Heart Association (Herzinsuffizienzklassifikation)
PaCO_2	= arterieller Partialdruck des Kohlendioxids
PaO_2	= arterieller Partialdruck des Sauerstoffs

OPCAB = Off-Pump coronary artery bypass

SO₂ = Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut

TK = Thrombozytenkonzentrat

VE = Vollelektrolytlösung

ZVD = Zentral venöser Druck

1 Einleitung

Die Entwicklung der modernen Herzchirurgie wäre ohne die Herz-Lungen-Maschine (HLM) undenkbar gewesen. Gibbon setzte die HLM erstmals 1953 in Verbindung mit der Korrektur eines Vorhofseptumdefekts ein [Gibbon 1954]. Die selektive Koronarangiographie wurde 1959 etabliert [Sones 1962]. In Folge dieser Meilensteine wurden in den sechziger Jahren die ersten erfolgreichen Bypassoperationen bei Menschen durchgeführt [Kolesov 1964; Favaloro 1967] und daraufhin weltweit zum Standardverfahren.

Intraoperativ wird dem Operateur durch den kardiopulmonalen Umgehungskreislauf und den kardioplegischen Herzstillstand ein unbewegliches, blutarmes Operationsgebiet geboten, in dem er an allen Strukturen des Herzens präzise arbeiten kann.

Bei herzchirurgischen Eingriffen mit der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) kommt es im Vergleich zu anderen großen herzchirurgischen Eingriffen gehäuft zu einer Aktivierung des immunologischen Systems [Bruins 1997; Holmes 2002; Edmunds 1998] mit Komplementfaktoren, inflammatorischen Mediatoren sowie Gewebefaktoren [Asimakopoulous 1998; Morse 1998]. Diese Reaktionen können zu der Ausbildung eines sogenannten Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) oder auch Postperfusions-Syndroms führen. Direkte Folgen sind eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit Ödemen, Organschäden [Cremer 1996] und Aktivierung des Gerinnungssystems mit einem hohen Transfusionsbedarf [Kestin 1993; Woodman 1990] sowie ein supprimiertes Immunsystem.

Um die negativen Effekte der HLM zu mindern, wurde im Lauf der Zeit an den einzelnen Komponenten intensiv gearbeitet.

Clark führte 1979 den Membranoxygenator als Nachfolger des Bubbleoxygenators ein, der zu einer deutlichen Minderung von Gasembolien führte [Clark 1979]. Das Schlauchsystem wurde mit Heparin beschichtet, um die Aktivierung der Blutbestandteile zu verringern [Wendel 1999; de Vroege 2005]. In den 60er Jahren wurde die Hämodilution erstmals während der HLM eingeführt. Neben einem geringeren Fremdblutbedarf [Neptune 1960] bestand die Vorstellung, dass die Gehirndurchblutung aufgrund der geringeren Viskosität besser sei [Bjork 1960]. Allerdings zeigen heutige Studien gegenteilig, dass als Folge einer exzessiven Hämodilution schwerwiegende neurologische Konsequenzen auftreten können [Shaw 1989; Newman 2001; Jonas 2003].

Um eine exzessive Hämodilution zu vermeiden und doch blutsparend zu operieren, gehen die Bemühungen in die Richtung, die Herz-Lungen-Maschine (HLM) weiter zu minimieren oder ohne HLM direkt am schlagenden Herzen zu operieren (off-pump cardiopulmonary bypass (OPCAB)).

Der Vergleich von Bypassoperationen in konventioneller Technik mit EKZ mit Bypassoperationen ohne EKZ (OPCAB-Verfahren) konnte zeigen, dass die immunologische Aktivierung geringer ist. Insbesondere ist die Produktion proinflammatorischer Zytokine vermindert, Organschäden seltener, und der Transfusionsbedarf niedriger [Wildhirt 2001, Patel 2002, Gummert 2004], so dass diese Komplikationen teilweise auf die EKZ zurückzuführen sind. Allerdings ist es schwierig, alle Bypassoperationen in OPCAB-Technik durchzuführen. Beispielsweise sind Eingriffe an der Hinterwand des pulsierenden Herzens technisch anspruchsvoll und können auf Grund der Luxation des Herzens zu einer hämodynamischen Instabilität führen. Wenn auch neuere Studien eine Reduktion

von Morbidität und Mortalität durch die Vermeidung der EKZ insbesondere bei Hochrisikopatienten [Moore 2005] und Frauen [Bucerus 2005] zeigen, ist doch der Langzeiterfolg von OPCAB-Operationen umstritten. So zeigte Khan, dass OPCAB Operationen zwar genauso sicher wie KEKZ Operationen sind, jedoch die Offenheitsrate der Bypässe mit der OPCAB-Technik drei Monate postoperativ geringer waren [Khan 2004].

Alternativ zu OPCAB-Operationen wird daher die Idee verfolgt, die HLM so weit wie möglich zu minimieren, um so die Traumatisierung und Aktivierung von Blutbestandteilen zu reduzieren. Diese Ziele sollen durch eine Reduzierung und Modifikation der Fremdoberfläche (kürzere Schläuche, kleiner Oxygenator, Heparinbeschichtung), ein vermindertes Primingvolumen sowie den Einsatz einer Zentrifugalpumpe anstatt einer Rollenpumpe erreicht werden. Weiterhin wird das Blut, das sich intraoperativ im Perikardsack sammelt, nicht direkt in die Herz-Lungen-Maschine zurückgepumpt, sondern vorher in einem Cellsaver gereinigt und dann retransfundierte. Durch dieses Vorgehen werden Integrine, Zytokine, Fibrin, Fettbestandteile, Thromben, etc. aus dem Blut gefiltert, die zu Schäden führen können [Appelblad 2002; Aldea 2002; Brooker 1998; Jewell 2003]. Erste Studien, bei denen eine Heparinbeschichtung [Martens 2001; Svenmarker 2002; Moen 1995] und Zentrifugalpumpen [Moen 1994,1996, Klein 1998,2000; Curtis 1999] angewendet wurden oder auf einen Kardiotomiesauger verzichtet wurde [Johnell 2002], zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse mit einer Verringerung der Morbidität.

Um die Vorteile einer miniaturisierten Herzlungenmaschine im Vergleich zur konventionellen Herzlungenmaschine zu untersuchen, wurde diese prospektiv

randomisierte Studie durchgeführt. Eine minimierte EKZ (MEKZ) wurde mit einer konventionellen EKZ (KEKZ) verglichen. Aufgrund des Aufbaus, wurde eine verringerte Inflamationsreaktion bei Verwendung der MEKZ erwartet. Intubationsdauer, Blutverlust und Transfusionsbedarf sowie Intensivstationsaufenthalt wurden als sekundäre Zielparameter für den Vergleich bestimmt. Als Marker für die Inflammation wurden Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP) und Zytokine (Interleukin (IL)-6, IL-2 Rezeptor, IL-10, Tumornekrosefaktor (TNF)- α Rezeptor p55 und p75) bestimmt. Alle Werte konnten durch standardisierte Tests gemessen werden. Mit der MEKZ wurde das Ziel verfolgt, eine patientenschonendere und verbesserte Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu den konventionellen Systemen zu etablieren.

2 Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Messzeitraum der Studie wurden insgesamt 30 Patienten untersucht, die sich einer aorto-koronaren Bypassoperation unterzogen. Die Patienten wurden präoperativ im Klinikum Großhadern aufgenommen. Nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden sie in zwei Gruppen randomisiert (siehe Abschnitt 2.4 statistische Methoden). Eine Gruppe (n=15) wurde mit einer miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation (MEKZ) operiert und bestand aus zehn männlichen und fünf weiblichen Patienten. Das mittlere Alter betrug $70,4 \pm 1,5$ Jahre. Die Gruppe, die mit einer konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ) operiert wurde, bestand aus weiteren dreizehn männlichen und zwei weiblichen Patienten, die im Mittel $65,5 \pm 2,9$ Jahre waren.

Die Studie wurde mit 60 Patienten geplant. Im Ethikkommissionsantrag wurden schwerwiegende Risikofaktoren als Abbruchkriterien festgesetzt. Nach dem unvorhersehbaren Eintritt von Luft in das System bei einer Patientin war das Sicherheitsrisiko als zu groß eingeschätzt und die Studie wurde abgebrochen. Allerdings war eine Zwischenauswertung vorgesehen, so dass die gesammelten Ergebnisse verwertet wurden.

Einschlusskriterium war eine elektive aorto-koronare Bypassoperation mit der Herz-Lungen-Maschine; die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien:	
	Kombinierte herzchirurgische oder Eingriffe mit Eröffnung einer Herzhöhle
	Alter unter 18 Jahren
	Gewicht > 80kg
	Bewußtseinsgetrübter Patient
	Schwere vorbestehende oder akute neurologische oder psychiatrische Erkrankung
	Präoperative Kortisongabe
	Akute Infektion
	Notfallindikation
	Myokardinfarkt innerhalb der letzten präoperativen Woche
	Medikation mit Clopidogrel innerhalb der letzten präoperativen Woche
	INR Wert > 2, Hämoglobin (Hb) < 8
	Hämatologische und onkologische Systemerkrankungen
	Präoperative Dialysepflicht
	Reoperationen
	Präoperative intra-aortale Ballonpumpe

2.1.2 Patientenanamnese

Alle Patienten wurden anamnestisch nach kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen befragt. In der kardiologischen Anamnese wurden die Patienten in die Herzinsuffizienzklassifizierung (NYHA: New York Heart Association) und die Angina Pectoris (AP) Klassifikation (CCS: Canadian Cardiovascular Society) eingeteilt. Alle präoperativ genommenen herzwirksamen Medikamente der Patienten wurden dokumentiert. Die Patientenanamnese ist in Tabelle 2-4 zusammengefasst.

Tabelle 2: Anamnese und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten

	MEKZ [n]	KEKZ [n]	p
Alter [a]	70,4 ± 1,5	65,5 ± 2,9	0,36
Geschlecht [m/w]	10/5	13/2	0,21
Größe [cm]	165,7 ± 1,7	171,3 ± 1,5	0,03
Gewicht [kg]	71,3 ± 2,7	74,0 ± 2,1	0,49
Körperoberfläche [m²]	1,79 ± 0,04	1,86 ± 0,03	0,25
<u>Risikofaktoren</u> Hyperlipidämie	13 (87%)	14 (93%)	1,00
Nikotinabusus	6 (40%)	9 (60%)	0,47
arterieller Hypertonus	13 (87%)	13 (87%)	1,00
Adipositas	7 (47%)	3 (20%)	0,25
Diabetes mellitus	5 (33%)	3 (20%)	0,68
familiäre Disposition	7 (47%)	7 (47%)	1,00
Hyperurikämie	1 (7%)	3 (20%)	0,60
<u>Kardiovaskuläre Anamnese</u>	11 (73%)	11 (73%)	1,00
Subjektive Leistungsminderung			
<u>Herzinsuffizienzstadium</u> NYHA 1	0	0	
NYHA 2	7 (47%)	6 (40%)	1,00
NYHA 3	4 (27%)	4 (27%)	1,00
NYHA 4	4 (27%)	5 (33%)	1,00
<u>Angina Pectoris Klassifikation</u> CCS 1	0	0	
CCS 2	7 (47%)	6 (40%)	0,72
CCS 3	4 (27%)	4 (27%)	0,70
CCS 4	4 (27%)	5 (33%)	1,00
Herzinfarkt präoperativ	4 (27%)	4 (27%)	1,00
Stentimplantation präoperativ	1 (7%)	2 (14%)	

MEKZ=miniaturisierte extrakorporale Zirkulation; KEKZ= konventionelle extrakorporale Zirkulation. Herzinsuffizienzstadien wurden nach der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert, Angina Pectoris (AP) Beschwerden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten

	MEKZ [n]	KEKZ [n]	p
Nierenfunktionstörung	4 (27%)	3 (20%)	1,00
Arterielle Gefäßerkrankung	3 (20%)	4 (27%)	1,00
Venöse Vorerkrankung	4 (27%)	3 (20%)	1,00
Gastrologische Vorerkrankung	3 (20%)	3 (20%)	1,00
Hepatische Vorerkrankung	2 (13%)	1 (7%)	1,00
Pulmonologische Vorerkrankung	2 (13%)	2 (13%)	1,00
Neurologische Vorerkrankung	0	2 (13%)	0,48
Tumore	1 (7%)	0	1,00

Tabelle 4: Präoperative Medikamenteneinnahme

	MEKZ [n]	KEKZ[n]	p
β-Blocker	12 (80%)	12 (80%)	1,00
Lipidsenker	9 (60%)	9 (60%)	1,00
Nitropräparat	9 (60%)	7 (47%)	0,72
Diuretikum	6 (40%)	3 (20%)	0,43
Ca-Antagonist	2 (13%)	2 (13%)	1,00
ACE-Hemmer	2 (13%)	2 (13%)	1,00

2.2 Operationen

2.2.1 MEKZ

2.2.1.1 MEKZ-Aufbau

Das System besteht aus einem geschlossenen Schlauchsystem und ist mit einer besonderen Heparinbeschichtung ausgestattet (Carmeda Beschichtung, Medtronic Inc, Mineapolis, MN; siehe Abb 1).

Weitere Bestandteile der MEKZ sind ein heparinbeschichteter Membranoxygenator (Affinity NT Carmeda, Medtronic), eine Zentrifugalpumpe (BP 80, Medtronic) und ein arterieller Filter (40µ, Carmeda, Medtronic).

Die Carmeda Oberfläche verwendet die sogenannte „End Point Attachment“ Methode. Das bedeutet, dass das Heparin kovalent an der Oberfläche gebunden ist, aber dadurch laut Hersteller in seiner Wirkung nicht eingeschränkt ist. Die Beschichtung soll eine nichtthrombogene, nicht-auswaschbare, bioaktive heparinbeschichtete Blutkontaktfläche zur Reduzierung der Thrombogenese und Inflamationsaktivierung gewährleisten (Carmeda Meta-analysis data on file at Medtronic, Inc. * hergestellt und lizenziert von Carmeda AB, Schweden).

Kennzeichnend für den Aufbau der MEKZ ist weiterhin das Fehlen eines Kardiotomiereservoirs. Abgesaugtes Blut aus dem Operationsgebiet wird in einem Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg) gereinigt, und dann reinfundiert.

Die MEKZ besitzt keinen Luftfilter. Dringt Luft in das System, stoppt die Maschine umgehend.

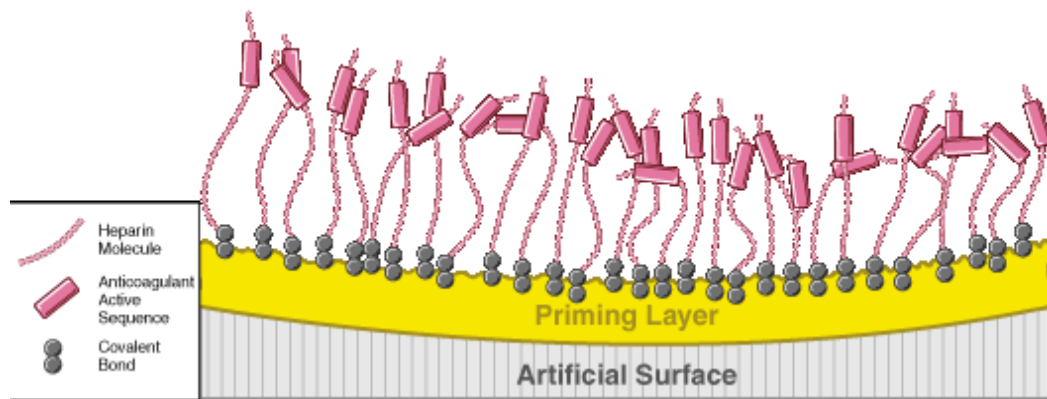


Abb. 1 Carmeda Beschichtung der MEKZ. Das Heparin wird kovalent an die Oberfläche der extrakorporalen Zirkulation gebunden. Laut Hersteller wird so die innere Oberfläche der Blutgefäße imitiert und die Fremdkontaktfläche minimiert, was die Blutaktivierung verringern soll [www.medtronic.com].

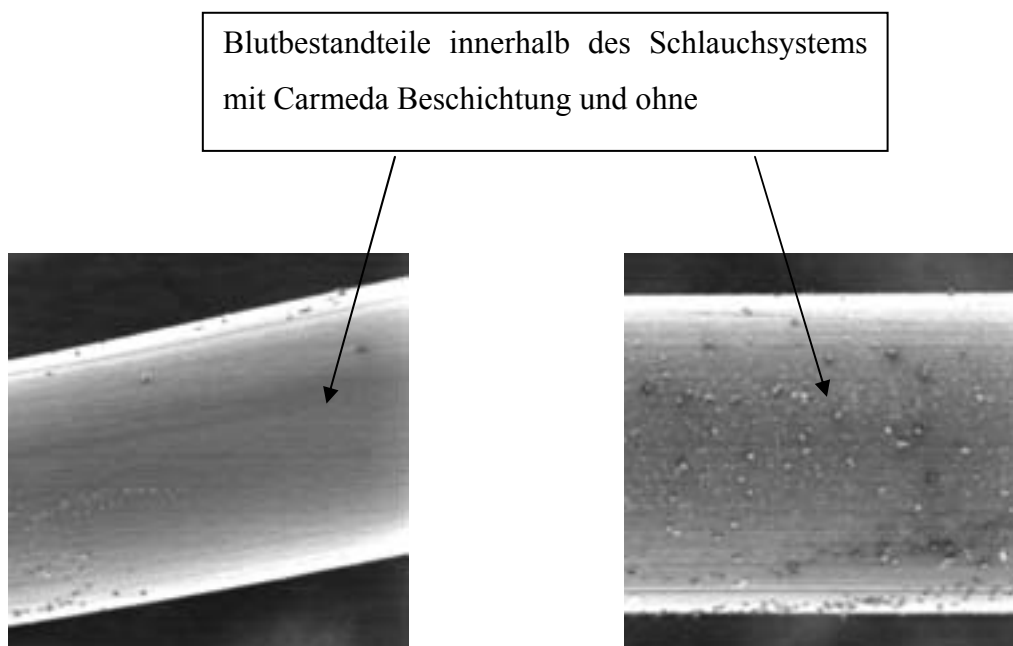


Abb. 2. Elektronenmikroskopisches Bild mit und ohne Carmeda Beschichtung. Im Vergleich sieht man in der rechten Abbildung vermehrt Blutbestandteile, die mit der Wand des Schlauches verklebt sind. Diese Adhäsionen werden laut Hersteller durch die Carmeda Beschichtung reduziert [www.medtronic.com].

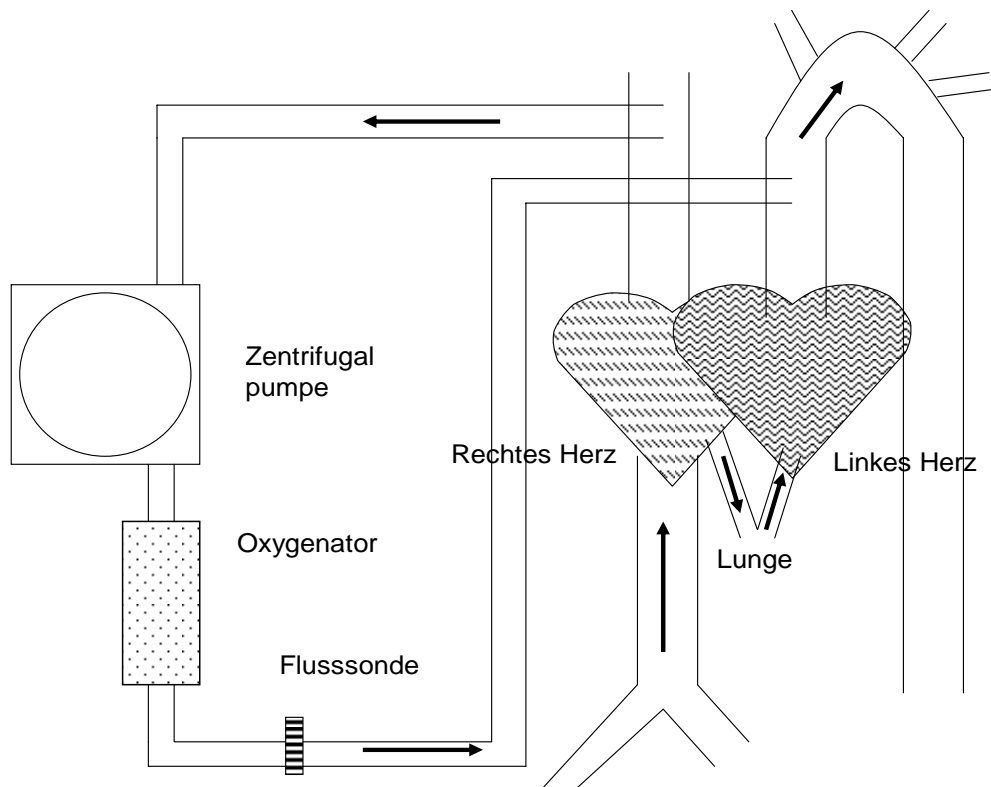


Abb. 3: Schematische Darstellung der MEKZ. Dargestellt ist der Aufbau der MEKZ mit einer Zentrifugalpumpe, einem Membranoxygenator, heparinbeschichteten Schläuchen und ohne venöses Reservoir.

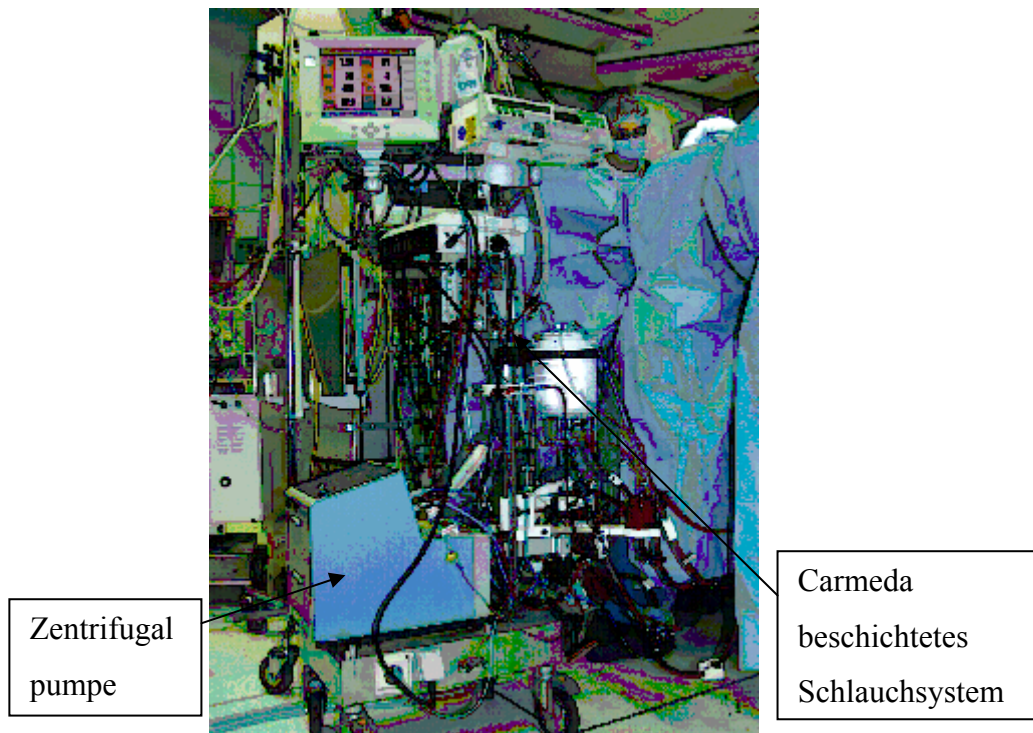


Abb. 4 Die MEKZ während einer Operation im Operationssaal. Es ist der miniaturisierte Aufbau der Herz-Lungen-Maschine zu sehen, ausgestattet mit einer Zentrifugalpumpe und dem kürzeren heparinbeschichteten Schlauchsystem.

2.2.1.2 MEKZ-Priming

Das Priming der Maschine besteht insgesamt aus 750ml Flüssigkeit, zusammengesetzt aus 100 ml Vollelektrolytlösung (VE), 400 ml Hydroxyäthylstärke(HES)-Lösung, 200 ml Mannit und 50 ml Natriumbicarbonatlösung. Eine luftfreie Inbetriebnahme der Maschine ist bei einem geschlossenen System essentiell.

2.2.1.3 Kardioplegie

Als Kardioplegielösung wurde die Blutkardioplegie nach Calafiore (40 ml Kaliumchlorid 14,9% und 8 ml Magnesiumsulfat 50%) benutzt [Calafiore 1994, 1995]. Diese Kardioplegielösung wird antegrad alle 20 Minuten intermittierend appliziert. Das Herz wurde zu Beginn mit 17 ± 2 ml kardioplegiert und der Gesamtbedarf belief sich im Mittel auf 40 ± 4 ml.

2.2.2 KEKZ

2.2.2.1 KEKZ-Aufbau

Die konventionelle extrakorporale Zirkulation (Sarns 9000) besteht aus sterilen nicht-heparinbeschichteten Schläuchen, einem heparinbeschichteten Membranoxygenator (Affinity NT, Medtronic) und vier Rollenpumpen. Während der EKZ wurden Blutverluste im Operationsgebiet durch einen Kardiotomiesauger abgesaugt, in ein Reservoir (D744, Dideco, Mirandola, Italien) geleitet und mit dem venösen Blut gemischt. Vor und nach der HLM-Zeit wurde abgesaugtes Blut in einem Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg) gewaschen und über einen arteriellen Filter (40 μ , Pall, East Hill, NY) reinfundiert.

2.2.2.2 KEKZ-Priming

Insgesamt besteht das Priming der KEKZ aus 1500 ml Flüssigkeit. Das Priming setzt sich aus 500 ml VE, 500 ml HES, 50 ml 8,4% Natriumbikarbonatlösung (NaHCO₃), 200 ml Trasylol und 250 ml 20% Mannitlösung zusammen. Zusätzlich wurden 5000 IE Heparin zur Antikoagulation in das Maschinensystem gegeben.

2.2.2.3 Kardioplegie

Die kristalloide Lösung nach Bretschneider (HTK, Custodiol, Dr. Franz Köhler Chemie) besteht aus 10,0 mmol/l Kaliumchlorid, 15,0 mmol/l Natriumchlorid, 17,0 mmol/l 25% Chlorwasserstoff, 2,0 mmol/l Mannitol, 4,0 mmol/l Magnesiumchlorid und 198,0 mmol/l L-Histidin. Nach intermittierenden Gaben wurde im Mittel 1142 ± 146 ml gegeben und ein Gesamtvolumen von 1468 ± 204 ml Kardioplegie verabreicht.

2.2.3 Vergleich von MEKZ und KEKZ

Der Aufbau der Maschinen wird in Tabelle 5 noch einmal im Überblick sichtbar.

Tabelle 5: Vergleich der Komponenten von MEKZ und KEKZ

	MEKZ	KEKZ
Oxygenator	Affinity NT Carmeda, Medtronic mit Heparinbeschichtung	Affinity NT Carmeda, Medtronic mit Heparinbeschichtung
Arterieller Filter	40µ Carmeda, Medtronic	40 µ Pall, East Hill
Pumpe	Eine Zentrifugalpumpe BP 80; Medtronic	Vier Rollenpumpen
Schlauchsystem	Heparinbeschichtung; Carmeda	---
Sauger	OP-Feld-Sauger und Vent über Cellsaver	Kardiotomiesauger
Reservoir	---	Kardiotomiereservoir D744; Dideco
Priming-volumen	750 ml	1500 ml
Kardioplegie	Blutkardioplegie nach Calafiore	kristalloide Kardioplegie nach Bretschneider
Systemaufbau	Geschlossenes System	Offenes System
Cellsaver	Fresenius AG, Bad Homburg	Fresenius AG, Bad Homburg
Kanülen	Unbeschichtete Kanülen	Unbeschichtete Kanülen

2.2.4 Anästhesie und Herz-Lungen-Maschine

Die Allgemeinanästhesie wurde mit 0,3 mg/kg Etomidate, 0,3 µg/kg Sufentanil und 3mg/kg Midazolam eingeleitet. Als Muskelrelaxans erhielt jeder Patient 0,1 mg/kg Pancuronium. Nach endotrachealer Intubation wurden die Patienten bei einem FiO₂ von 0,5 kontrolliert beatmet. Die Narkose wurde mit Fentanyl und Propofol in der MEKZ-Gruppe und zusätzlich mit Isofluran 0,6 – 0,8 Vol % in der Kontrollgruppe aufrechterhalten.

Nach einer Heparin-gabe von 150 IE/kg in der Studiengruppe und 300 IE/kg in der Kontrollgruppe sowie dem Erreichen einer „activated clotting time“ (ACT) von mehr als 250 sec in der MEKZ-Gruppe und mehr als 400 sec in der KEKZ-Gruppe, konnte nach Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofohrs die HLM gestartet werden. Die Patienten wurden in beiden Gruppen in milder Hypothermie (32°C) operiert. Die Patienten der MEKZ-Gruppe wurden auf Temperaturminima von $32,1 \pm 0,2$ °C (ösophageal) und $33,4 \pm 0,2$ °C (transurethral) systemisch gekühlt. In der KEKZ-Gruppe lagen die niedrigsten Temperaturen bei $31,7 \pm 0,4$ °C (ösophageal) ($p = 0,50$) und bei $32,6 \pm 0,4$ °C (transurethral) ($p = 0,35$). Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde das Heparin äquivalent mit Protamin antagonisiert. Während der EKZ wurde ein nicht-pulsatiler Blutfluß von 2,4 l/min/m² angewandt.

Im Anschluss an die Operation wurden alle Patienten auf der kardiochirurgischen Intensivstation überwacht und nachbehandelt.

Tabelle 6: Operationsdauer, Bypasszeit und Anzahl der Bypässe

	MEKZ	KEKZ	p
OP-Dauer [h]	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,2	0,65
Bypass-Zeit [min]	96,9 ± 6,7	87,3 ± 6,9	0,17
Aortenabklemmzeit [min]	71,3 ± 5,8	59,3 ± 5,4	0,20
Reperfusionszeit [min]	26,0 ± 2,2	27,0 ± 2,9	0,81
Anzahl der Bypässe	2,86 ± 0,2	2,93 ± 0,1	0,75

2.2.5 Intraoperative Komplikationen

In der MEKZ-Gruppe kam es zu zwei erwähnenswerten Komplikationen. Im ersten Fall war der Volumenstatus des Patienten sehr niedrig, so dass der rechte Vorhof kollabierte und Luftbläschen in die venöse Kanüle gezogen wurden. Dieses Problem konnte allerdings durch eine kräftigere Ligatur um die venöse Kanüle und das rechte Vorhofrohr behoben werden.

Im zweiten Fall wurde bei der Präparation der linken Koronararterie, die tief intramyokardial verlief, die rechte Herzkammer versehentlich eröffnet. Dadurch wurde Luft in die MEKZ gezogen und die Pumpe stellte sich sofort ab. Nachdem die MEKZ akribisch entlüftet und die rechte Kammer verschlossen wurde, wurde die Pumpe erneut gestartet. Am ersten postoperativen Tag war die Patientin extubiert und ohne neurologisches Defizit. Auch im weiteren Verlauf kam es zu keinen weiteren Komplikationen für die Patientin.

Das Volumenmanagement war eine größere Herausforderung in der MEKZ-Gruppe und bestand aus intraoperativer Patientenlagerung (Trendelenburg- oder

Anti-Trendelenburglagerung) oder der Applikation eines Vasokonstriktors. Trotzdem kam es häufig zu einem erniedrigten Rückfluss.

Ein Nachteil der MEKZ bestand in der limitierten Entlastungsmöglichkeit des linken Ventrikels. Um den Blutverlust im Rahmen zu halten, wurde Blut aus dem linken Ventrikel intermittierend durch einen Katheter in der Aorta ascendens abgesaugt. Das Blut wurde in den Cellsaver geleitet, dort gewaschen und reinfundiert. Durch das zeitlich limitierte Venting war die Aorta ascendens mit Blut gefüllt, was zu einem Fluss in den Koronarien führte.

2.3 Messungen

2.3.1 Blutentnahmen

Perioperativ wurde das Blut der Patienten auf Inflammationsmarker untersucht. Die Untersuchungen bestanden aus Blutentnahmen, bei denen neben Interleukin (IL)-6, IL-10, IL-2 Rezeptor, Tumornekrosefaktor (TNF)- α Rezeptoren p55 und p75 auch Myokardmarker (Troponin I, Kreatinphosphokinase (CK) und Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB)) sowie andere typische Entzündungsparameter (Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP)) bestimmt wurden. Zur Standardisierung dieser Untersuchungen wurden sechs Zeitpunkte ausgewählt: präoperativ, 30 min nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), 15 min nach Öffnen der Aortenklemme, bei Operationsende und nach 6 h sowie am 1. postoperativ Tag. Interleukin-6, IL-10, IL-2 Rezeptor und TNF- α p55 und p75 wurden automatisiert am CobasCore (Fa. Roche, Deutschland) mit EASIA (solid phase enzyme amplified sensitivity immunoassay, Fa. Biosource, Deutschland) gemessen. Die unteren Nachweisgrenzen sind für IL-6: < 1,5 pg/ml, IL-10: < 1,0 pg/ml, IL-2 Rezeptor: < 0,2 ng/ml, TNF- α Rezeptor p55: < 0,1 ng/ml

und für TNF- α Rezeptor p75: $< 0,1$ ng/ml. Die Normwerte bei gesunden Personen liegen für IL-6: $< 9,0$ pg/ml, IL-10: $< 1,0$ pg/ml, IL-2 Rezeptor: $< 1,0$ ng/ml, TNF- α Rezeptor p55: $0,4-1,7$ ng/ml und TNF- α Rezeptor p75: $2,0-5,5$ ng/ml. Eine Übersicht über die perioperativen Blutabnahmen zeigt Tabelle 7.

2.3.2 Kreislaufparameter

Perioperativ wurden der arterielle Mitteldruck, der zentraler Venendruck (ZVD) sowie die transösophageale (T1) und transurethrale (T2) Temperatur kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet.

2.3.3 Messwerte der Herzlungenmaschine und Blutgasanalyse

Die Daten der Herz-Lungen-Maschine, Blut (F) –und Gasfluss (F_{gas}) sowie der Volumenanteil von Sauerstoff am Atemgas (FiO_2) wurden kontinuierlich überwacht und jeweils 30 Min. nach Beginn der EKZ und 15 Min. nach Öffnung der Aorta dokumentiert. Weiterhin wurden anhand von venösen Blutgasanalysen die Sättigung, der Base Excess (BE), der pH-Wert, der Sauerstoff – und der Kohlendioxidpartialdruck gemessen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Übersicht über die studienbedingten Blutabnahmen

	prä- operativ	30 min. nach Beginn der EKZ	15 min. nach Öffnen der Aortenklemme	OP- Ende	6 h p.o.	1. p.o. Tag
HTK						
Hb						
Troponin I						
CRP						
IL-2 Rez.						
IL-6						
IL-10						
TNF-α Rez. p55						
TNF-α Rez. p75						
CK						
CK-MB						
Leukozyten						
Erythrozyten						
Monozyten						
Lymphozyten						
Gran. Stab.						
Gran. Segm.						

Hämatokrit (HKT), Hämoglobin (Hb), Interleukin (IL), Kreatinphosphokinase (CK), CK vom Myokardtyp (CK-MB), stab- und segmentkernige Granulozyten (stab. und segm. Gran.) und weitere Parameter zur Erfassung der Inflammation zu sechs verschiedenen Zeitpunkten (postoperativ (p.o.)).

Tabelle 8: Daten der HLM bei 30 Operationen

		F (l/min/m ² KÖF)	F gas (l/min)	FiO₂ (%)
30 min nach Beginn der EKZ	MEKZ	2,5 ± 0,2	1,6 ± 0,7	76,0 ± 1,9
	KEKZ	2,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	76,5 ± 2,7
	p	0,24	0,89	0,89
15 min nach Öffnung der Aorta	MEKZ	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,7	81,2 ± 2,0
	KEKZ	3,0 ± 0,4	1,8 ± 0,1	85,4 ± 2,0
	p	0,06	0,24	0,15

F= Blutfluss der Herz-Lungen-Maschine, Fgas= Sauerstofffluss der Herz-Lungen-Maschine, FiO₂= Volumenanteil des Sauerstoffs am Atemgas

2.3.4 Perioperative Parameter

Perioperativ wurde die Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP)), Infusionen, Medikamenten sowie die Blutzufuhr über den Cellsaver dokumentiert.

Postoperativ wurden die Patienten auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt und dort hämodynamisch, rhythmologisch und respiratorisch überwacht.

2.4 Studienplanung und statistische Methoden

2.4.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine zweiarmige, prospektive und randomisierte Studie mit 15 Patienten pro Arm. Die Art der Randomisierung erfolgte im 1:1 Losverfahren (30 Lose mit 15:15 MEKZ : KEKZ; Ziehung eines Loses). Ursprünglich waren insgesamt 60 Patienten geplant. Aufgrund der Sicherheitsrisiken wurde die Studie zu Zwecken der Zwischenauswertung abgebrochen.

2.4.2 Patientenaufklärung

Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten erfolgte die Einwilligung der Patienten zur Teilnahme. Jeder Patient hatte die Möglichkeit zu jedem Zeitpunkt der Studie ohne Angaben von Gründen zurückzutreten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität geprüft und zugelassen (siehe Ethikantrag Juni 2002)

2.4.3 Methoden zur Datenerfassung

Neben der routinemäßig für unsere Qualitätssicherung durchgeführten Dokumentation der Patienten und der normalen perioperativen Diagnostik wurden bei den Studienpatienten zusätzliche Blutuntersuchungen durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Blutentnahmen ist in Tab. 7 (Punkt 2.3.3) ausgeführt.

2.4.4 Statistische Methoden

Die Zahlenwerte in Text, Tabellen und Abbildungen sind jeweils als Mittelwert und mittlerer Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL1) durchgeführt. Der Students's t-Test wurde benutzt, um quantitative Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen. Vor Anwendung des t-Tests wurden die Daten getestet, ob ihre Verteilung signifikant von einer Normalverteilung abwich und ob Varianzunterschiede bestanden. Für qualitative Daten wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Um Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit zu berechnen, wurden multiple Messwertanalysen (repeated measure analysis) durchgeführt.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < 0,05$) wurde die Nullhypothese verworfen und die geprüften Daten als signifikant unterschiedlich angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Laborparameter

3.1.1 Blutbild

3.1.1.1 Hämatokrit und Hämoglobin

3.1.1.1.1 Hämatokrit

Der Hämatokrit (HKT) zeigte in beiden Gruppen einen kontinuierlichen Abfall mit Beginn der Operation. Der Wert in der MEKZ-Gruppe fiel von $0,32 \pm 0,01$ auf einen Minimalwert von $0,25 \pm 0,01$. In der Gruppe der KEKZ belief sich der Ausgangswert auf $0,33 \pm 0,01$ und der Minimalwert betrug $0,24 \pm 0,01$. Während der HLM-Zeit befand sich der HKT auf einem konstant niedrigen Niveau. Mit Beginn des Wiedererwärmens stieg der Hämatokrit wieder an. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p = 0,73$). Trotz der Hämodilution durch die HLM sind die Werte in den Grafiken nicht hämatokritkorrigiert angegeben, da die biologische Wirksamkeit von den absoluten Konzentrationen abhängt. Um aber die Effekte der Hämodilution auf die Zytokinproduktion zu korrigieren, zeigt Tabelle 9 die Werte hämatokritkorrigiert und unkorrigiert noch einmal in der Übersicht.

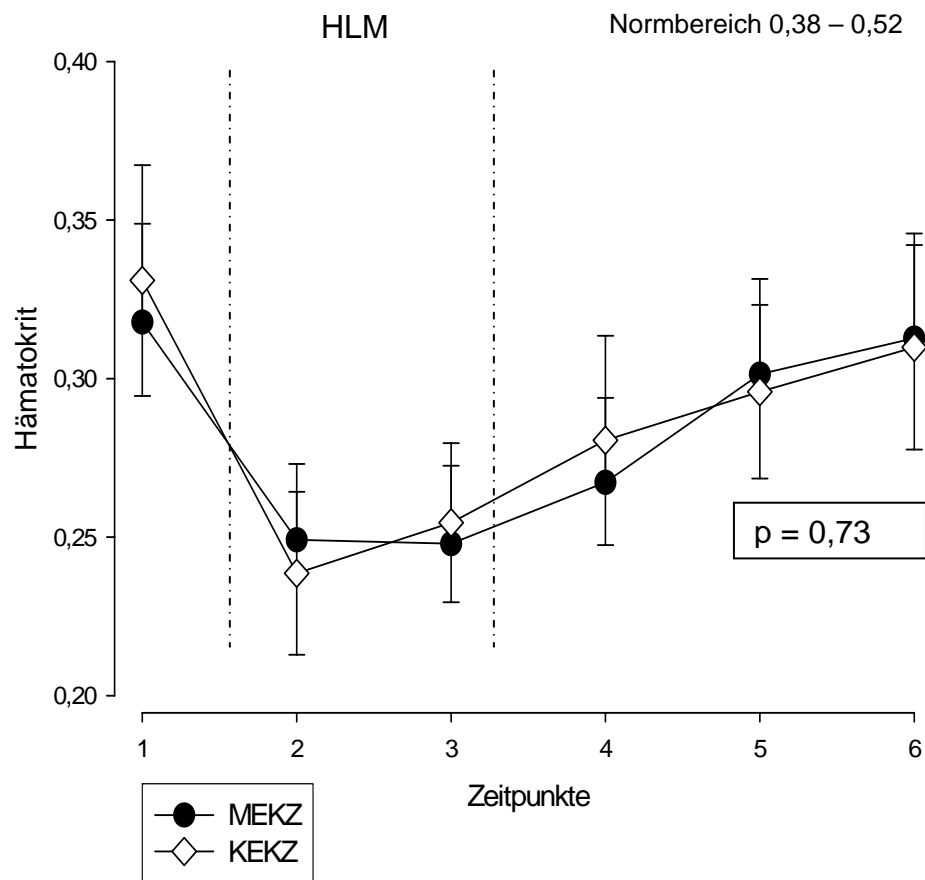


Abb. 5: Verlauf des Hämatokrits. Die Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,73$) zwischen der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation (MEKZ) und der konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ) in der Messwiederholung. Die Zeitpunkte sind folgendermaßen definiert: 1 = präoperativ, 2 = 30 min nach Beginn des Bypasses, 3 = 15 min nach Öffnung der Aorta, 4 = postoperativ, 5 = 6 h postoperativ und 6 = 24 h postoperativ. Die gestrichelten Linien geben den Zeitraum der Herzlungenmaschine an.

3.1.1.1.2 Hämoglobin

Abbildung 19 zeigt den mittleren Verlauf der Konzentration an Hämoglobin in g/dl. Der Ausgangswert von $10,73 \pm 0,29$ g/dl in der MEKZ- Gruppe und $11,29 \pm 0,33$ g/dl in der KEKZ-Gruppe fiel mit Abklemmung der Aorta und erreichte 24h postoperativ wieder den Ausgangswert. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ($p = 0,62$).

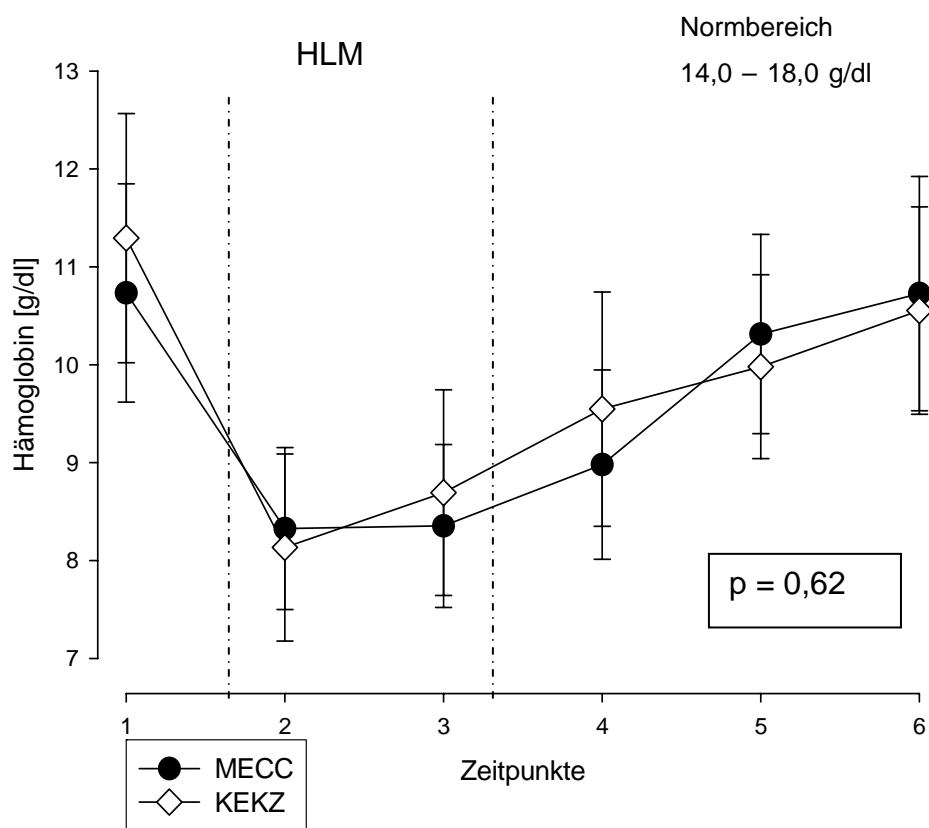


Abb. 6: Verlauf des Hämoglobins. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hämoglobinwerten der MEKZ und KEKZ.

3.1.2 Inflinationsparameter

3.1.2.1 C-reaktives Protein (CRP)

Die mittleren Werte des C-reaktiven Proteins hielten sich während der gesamten Operation auf einem niedrigen Niveau unter 1 mg/dl. 6 h nach der Operation, sowie 24 h postoperativ stiegen die Werte in beiden Gruppen steil an. Der höchste gemessene Mittelwert war $6,4 \pm 0,8$ mg/dl in der MEKZ-Gruppe und $7,0 \pm 0,8$ mg/dl in der KEKZ-Gruppe 24-h postoperativ. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Messwiederholung war nicht signifikant ($p = 0,75$).

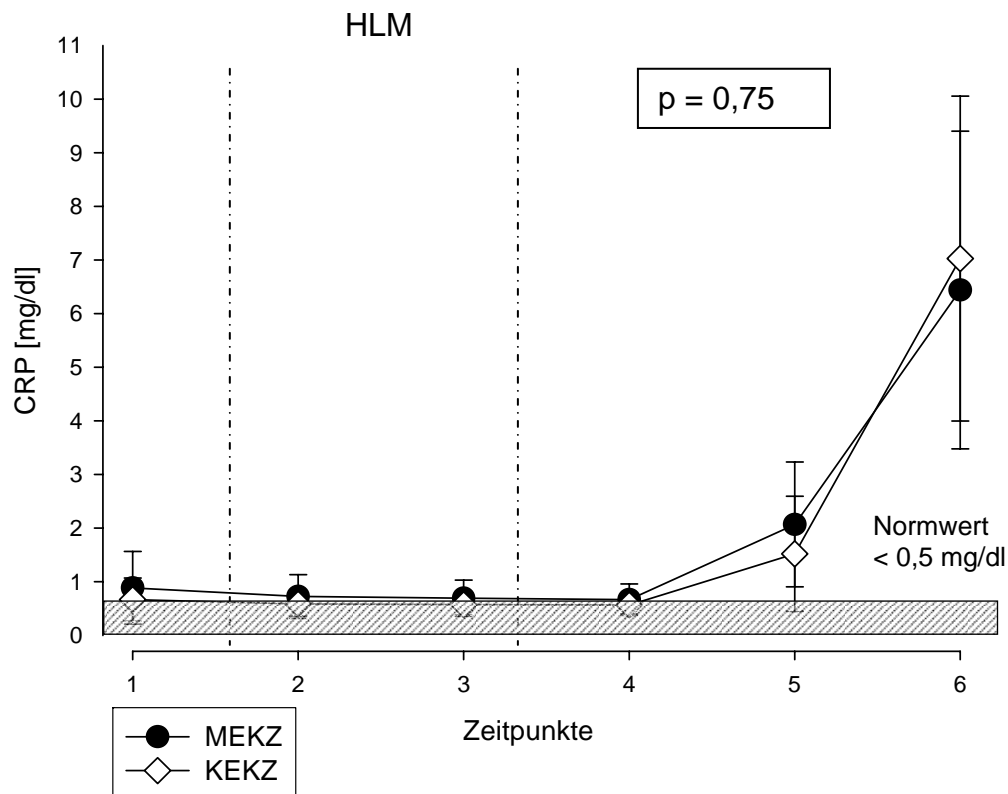


Abb. 7: Verlauf des C-reaktiven Proteins. Hinsichtlich der Daten wurden innerhalb der Messwiederholung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt ($p=0,75$).

3.1.2.2 Leukozyten

Von einem präoperativen Wert von $6,1 \pm 0,7$ G/l in der MEKZ-Gruppe und $5,6 \pm 0,5$ G/l in der KEKZ-Gruppe, stiegen die Leukozyten kontinuierlich auf Höchstwerte von $13,6 \pm 1,8$ G/l in der Gruppe der MEKZ und auf $12,7 \pm 1,7$ G/l in der Gruppe der KEKZ zum Ende der Operation. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Zeit ($p = 0,55$).

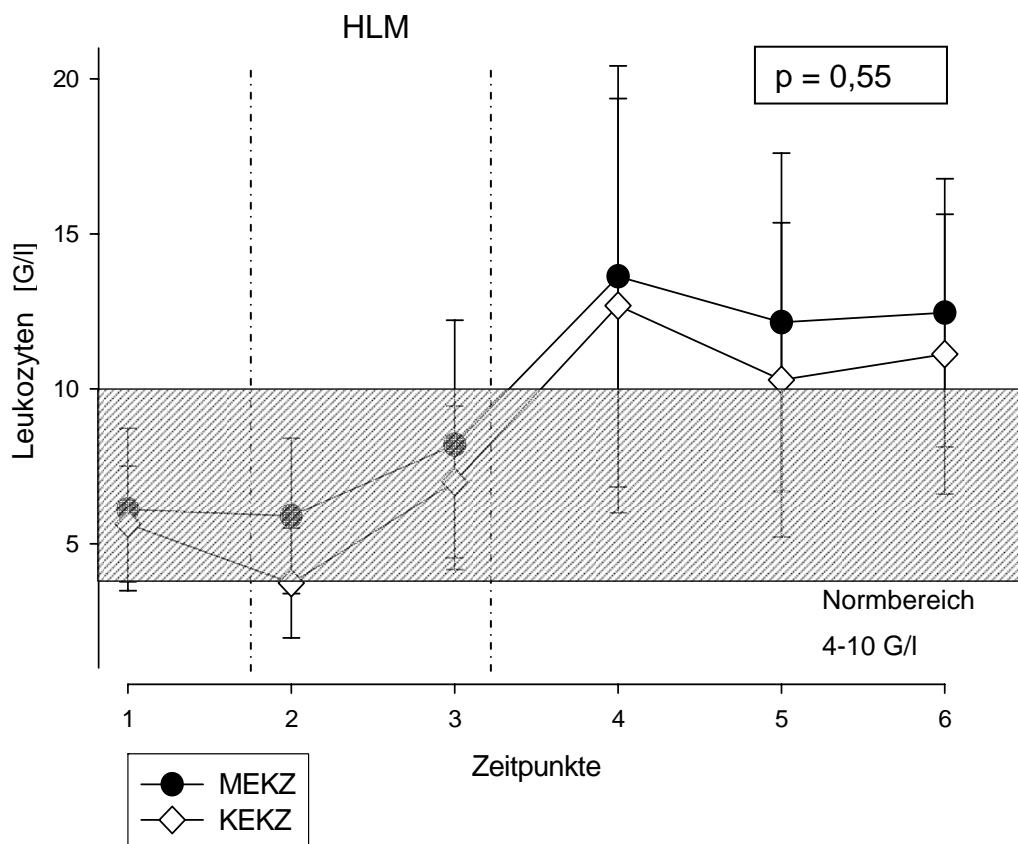


Abb. 8: Verlauf der Leukozyten. In der Messwiederholung ergab sich keine signifikanter Unterschied zwischen den HLM-Gruppen ($p=0,55$). Die Werte waren sofort postoperativ oberhalb des Normbereichs.

3.1.2.3 Interleukin 6

Mit Beginn der EKZ stiegen die Werte langsam an und erreichten 6 h nach der Operation ihren Höchstwert. Die Maxima lagen bei 889 ± 157 pg/ml in der MEKZ-Gruppe und bei 1618 ± 578 pg/ml KEKZ-Gruppe. Zwei Patienten, die mit der KEKZ operiert wurden, zeigten extrem hohe Werte von einmal 8435 pg/ml und einmal 4531 pg/ml. Die Daten beider Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich ($p = 0,6$). Ohne die beiden Extremwerte ist der Unterschied noch geringer ($p = 0,84$).

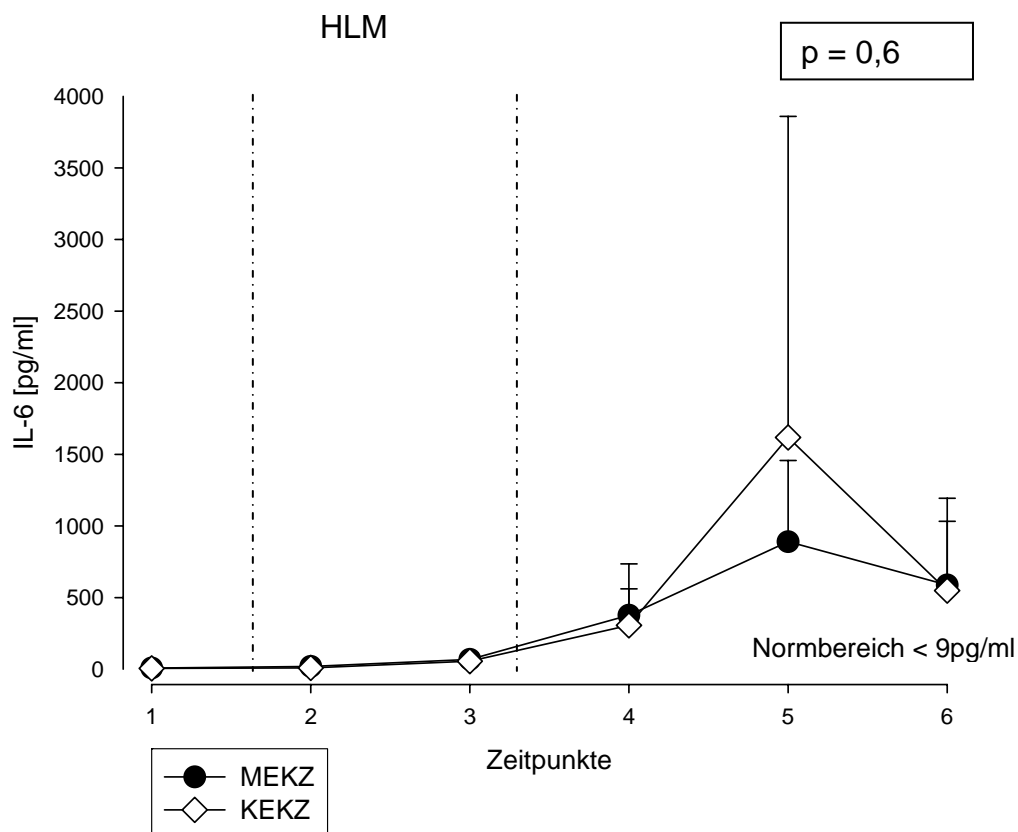


Abb. 9: Verlauf des Interleukin-6. In der Messwiederholung zeigte sich kein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,6$). In der KEKZ Gruppe gab zum fünften Zeitpunkt 2 Patienten mit Werten über 4000 pg/ml, was sich im großen mittleren Standardfehler widerspiegelt.

3.1.2.4 Interleukin 10

Die Maxima bei IL-10 wurden mit dem Ende der Operation erreicht. Die Maximalwerte lagen bei $44,8 \pm 27,6$ pg/ml in der MEKZ-Gruppe und $187,2 \pm 90,5$ pg/ml in der KEKZ-Gruppe. Auch bei IL-10 zeigten zwei Patienten Extremwerte, die jedoch nicht in Zusammenhang zu den erhöhten Werten des IL-6 stehen. Die Werte zwischen der MEKZ – und KEKZ-Gruppe waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,22$).

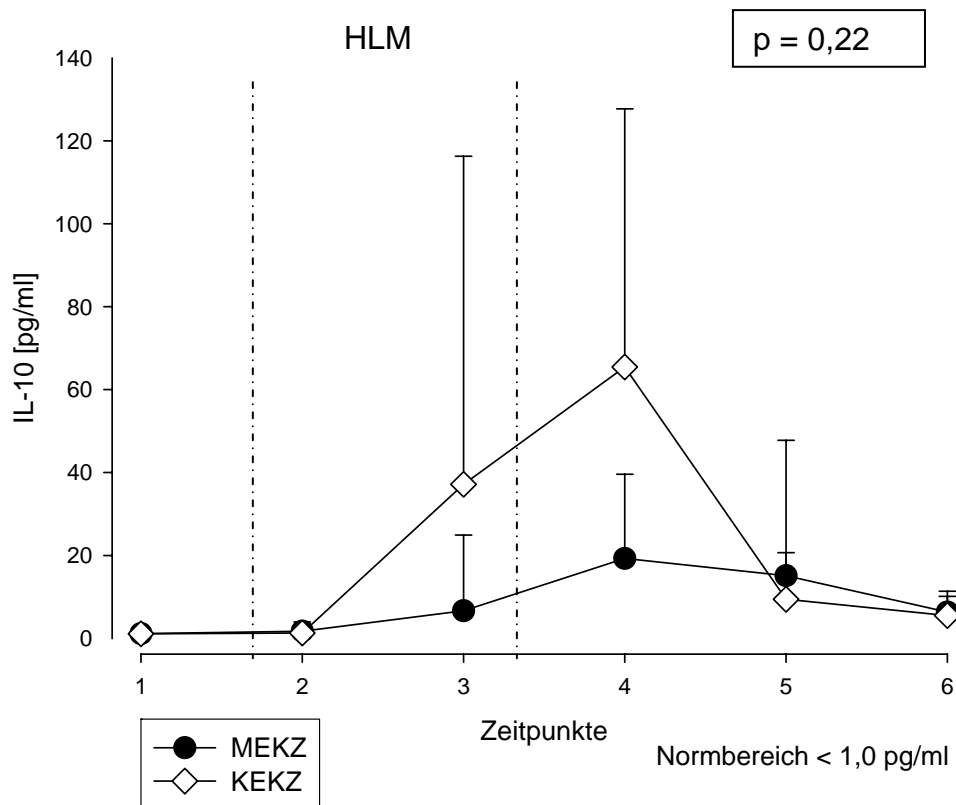


Abb. 10: Verlauf des Interleukin-10. Die Werte zwischen den Gruppen über die Zeit waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$). Bei zwei Patienten der KEKZ-Gruppe wurden 15 Min nach Eröffnung der Aorta und direkt postoperativ Werte über 100 pg/ml gemessen, was sich im großen Standardfehler spiegelt.

3.1.2.5 Interleukin-2 Rezeptor

Die Werte des IL-2 Rezeptors stiegen in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Werte der KEKZ-Gruppe im Mittel leicht aber nicht signifikant höher lagen als die der MEKZ-Gruppe. Die höchsten Werte wurden 24 h postoperativ erreicht. In der MEKZ-Gruppe lag das Maximum bei $0,76 \pm 0,13$ ng/ml und in der Kontrollgruppe bei $1,3 \pm 0,41$ ng/ml. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,18$).

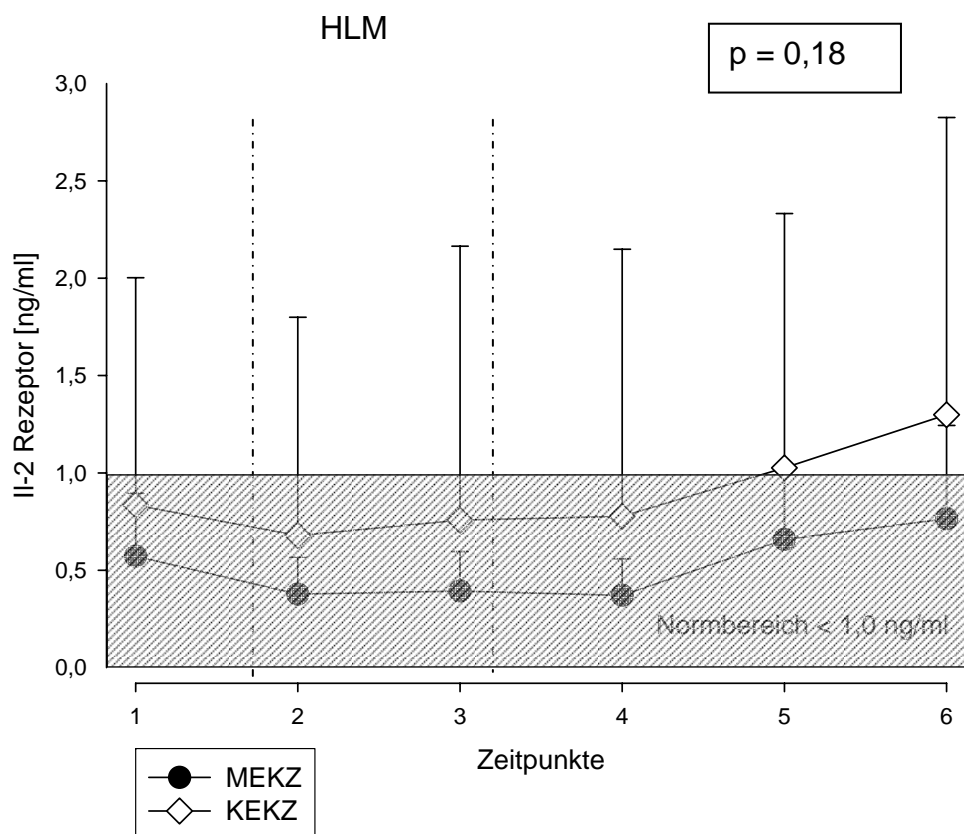


Abb. 11: Verlauf des Interleukin-2 Rezeptors. Es zeigte sich keine Signifikanz für die Daten zwischen beiden Gruppen ($p = 0,18$).

3.1.2.6 TNF- α Rezeptor p55

Die Ausgangswerte betrugen in der MEKZ-Gruppe $1,95 \pm 0,14$ ng/ml und $2,2 \pm 0,5$ ng/ml in der KEKZ-Gruppe. Die Werte stiegen bis 6 h postoperativ auf Maximalwerte von $3,88 \pm 0,38$ ng/ml bzw. $5,08 \pm 1,44$ ng/ml. Die höchsten individuellen Werte ließen sich 6 h postoperativ bei einem Patienten der KEKZ-Gruppe mit 19,8 ng/ml messen. Derselbe Patient hatte auch 24h postoperativ einen abnorm hohen Wert von 22,6 ng/ml. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,16$).

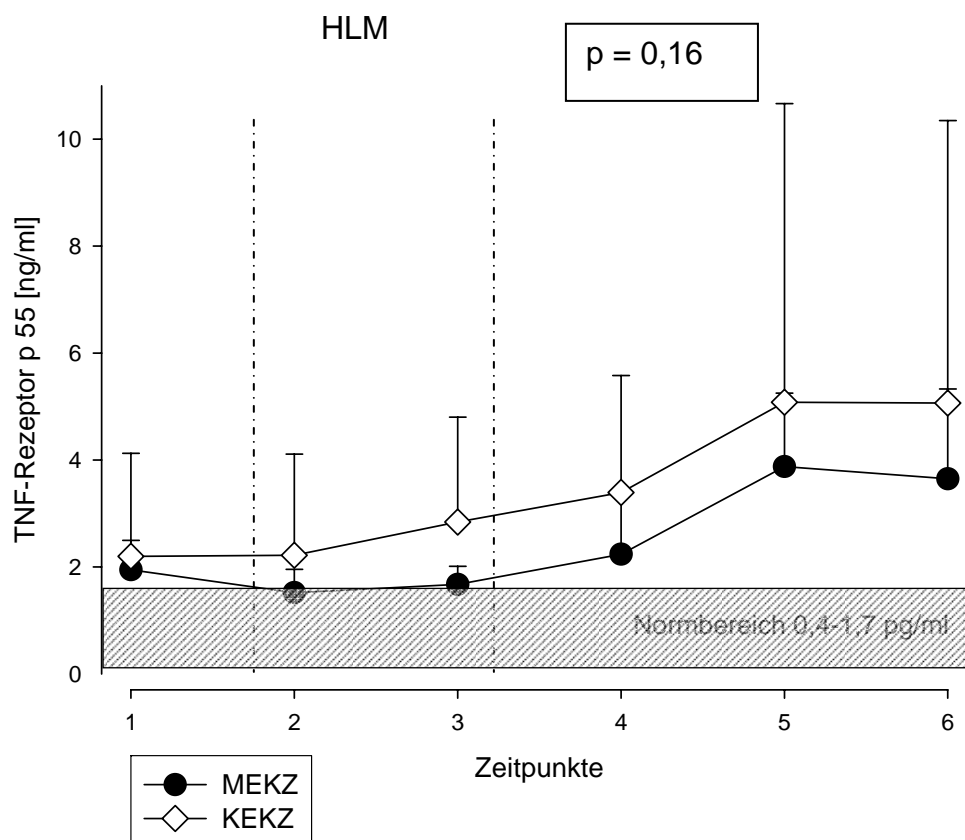


Abb. 12: Verlauf des TNF- α Rezeptors p55. Die Daten ergaben keine Signifikanzen zwischen den TNF- α p55 Rezeptor-Werten der MEKZ und KEKZ bei 30 Operationen ($p=0,16$). Die hohen Abweichungen postoperativ, lassen sich auf einen Patienten der KEKZ-Gruppe zurückführen.

3.1.2.7 TNF- α p75 Rezeptor

Die Werte des TNF- α Rezeptors p75 waren zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt unterschiedlich. Die Maximalwerte wurden 6 h postoperativ gemessen. Diese lagen bei 7,49 +/- 0,68 ng/ml in der MEKZ-Gruppe und bei 9,24 +/- 0,84 ng/ml in der KEKZ-Gruppe. Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ($p = 0,31$).

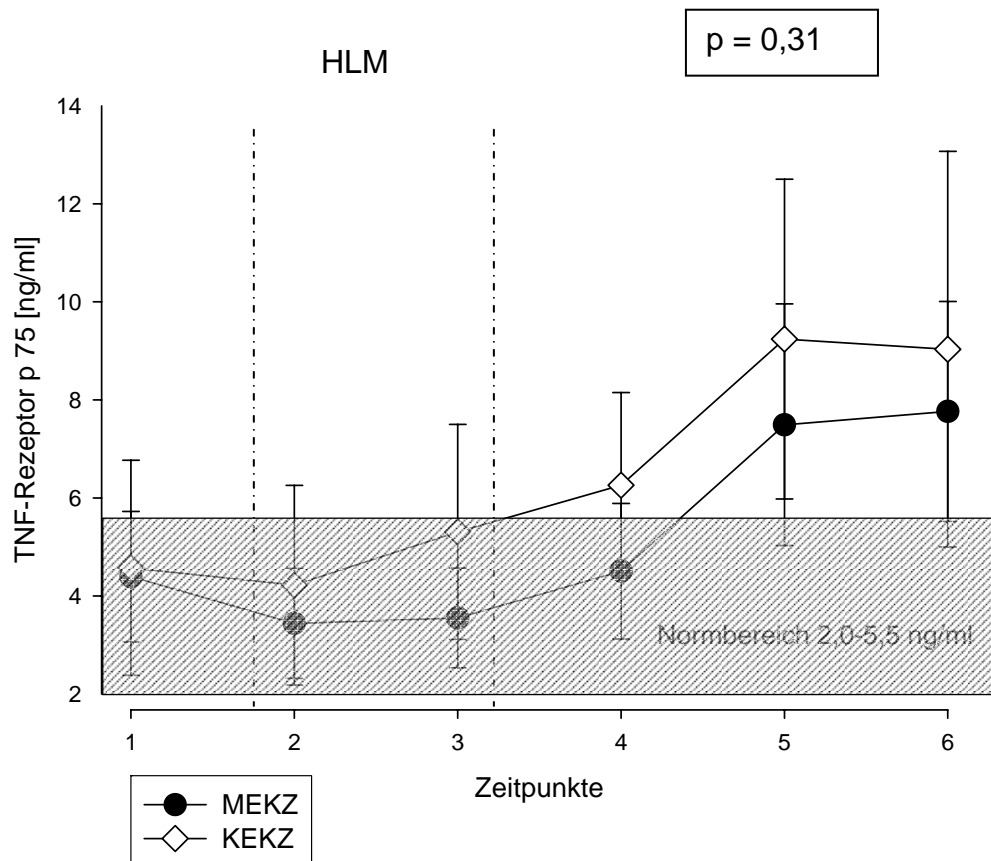


Abb. 13: Verlauf des TNF- α Rezeptors p75. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den TNF- α p75 Rezeptor-Werten der MEKZ und KEKZ bei 30 Operationen ($p=0,31$).

3.1.2.8 Granulozyten

Die stabkernigen Granulozyten stiegen in beiden Gruppen auf ein Maximum 6 h postoperativ an, wobei der höchste Wert der MEKZ-Gruppe bei $1,9 \pm 0,4$ % und in der KEKZ-Gruppe bei $3,0 \pm 0,6$ % lag. Während der Bypasszeit, Zeitpunkt 2 und 3, konnte bei zwei Patienten, die mit der KEKZ operiert wurden, abweichend hohe Werte gemessen werden. Einmal 12% 30 min nach Beginn der EKZ und einmal 13% 15 min nach Öffnung der Aorta. Die Werte zwischen den Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,06$) und im Durchschnitt immer im Normbereich. Bei einem Patienten der KEKZ-Gruppe wurden konstant erhöhte Werte gemessen, die aber in keiner Korrelation zu anderen Parametern standen.

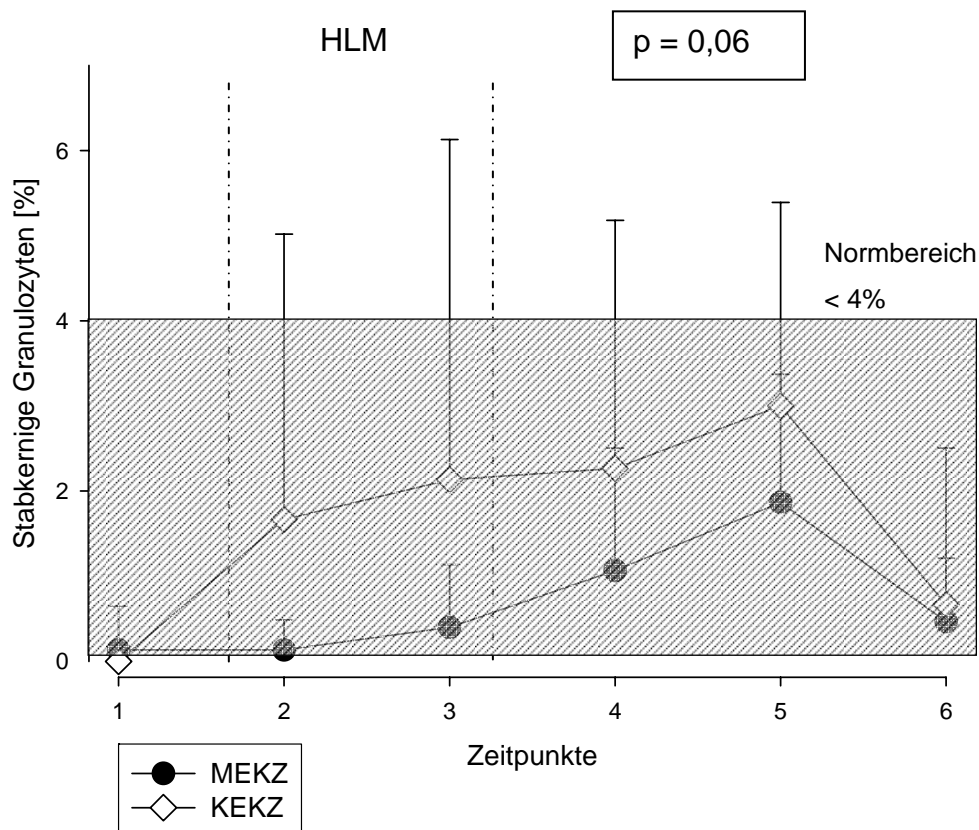


Abb. 14: Verlauf der stabkernigen Granulozyten. Es traten keine signifikanten Unterschiede in der Messwiederholung zwischen beiden Typen der Herz-Lungen-Maschine für die stabkernigen Granulozytenzahlen bei 30 Operationen auf ($p=0,06$).

Der Anteil der segmentkernigen Granulozyten stieg in der MEKZ- Gruppe kontinuierlich bis zu einem Maximum von $85,9 \pm 1,7 \%$ 6 postoperativ. In der EKZ- Gruppe fiel der Wert 30 min nach Abklemmung der Aorta auf ein Minimum von $54,4 \pm 5,7 \%$ und stieg dann auf ein Maximum von $84,0 \pm 1,0 \%$ 24 h postoperativ. In der Messwiederholung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,17$).

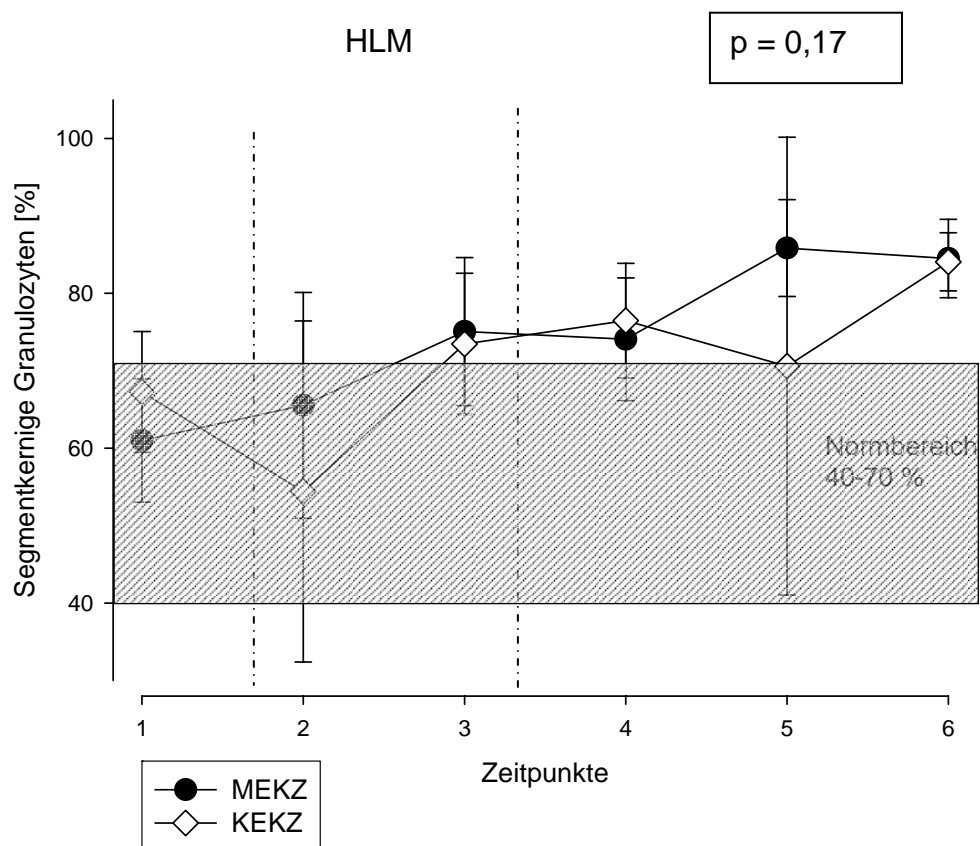


Abb. 15: Verlauf der segmentkernige Granulozyten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Messwiederholung für die Werte der stabkernigen Granulozyten der MEKZ und KEKZ bei 30 Operationen.

3.1.2.9 Lymphozyten

Abbildung 16 zeigt den mittleren Verlauf des prozentualen Konzentration an Lymphozytenanteils in prozentual im Anteil der Leukozyten. Mit Beginn der Operation zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall bis auf Minima von $4,6 \pm 0,8$ % mit der MEKZ 6 h postoperativ. Mit der KEKZ wurden Minima von $5,9 \pm 0,5$ % Lymphozyten 24 h postoperativ erreicht. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,45$).

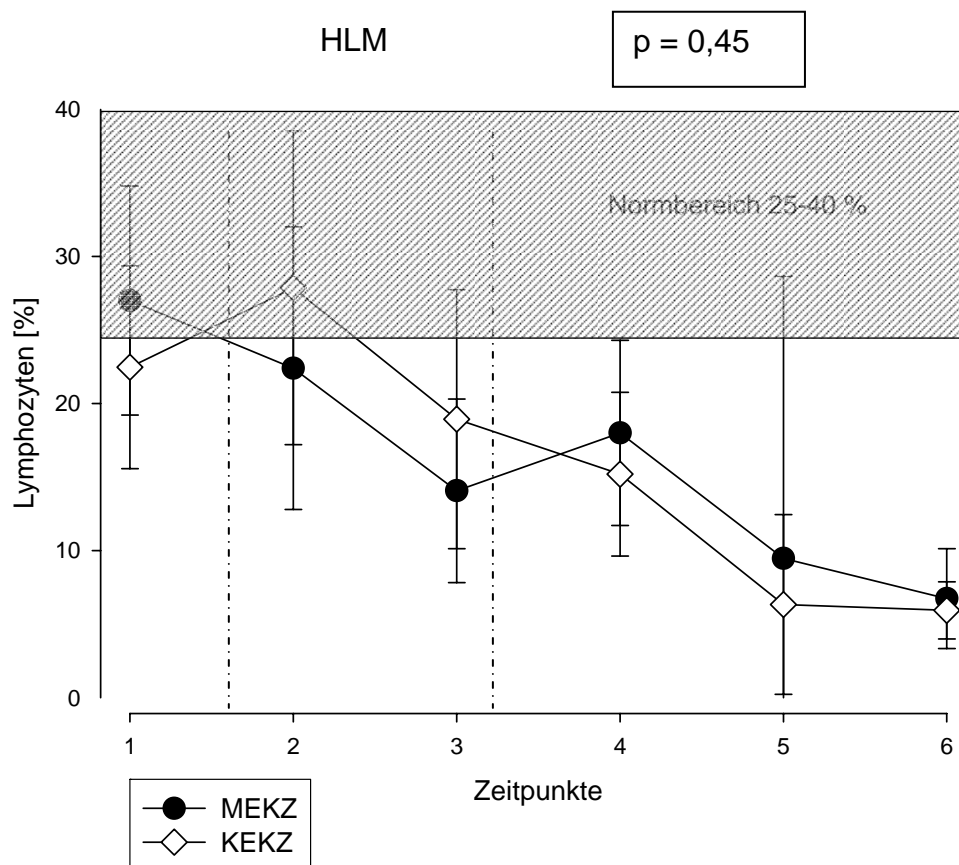


Abb. 16: Verlauf der Lymphozyten. Für die Werte der Lymphozyten traten keine signifikanten Unterschiede in der Messwiederholung zwischen der MEKZ und KEKZ bei 30 Operationen auf ($p = 0,45$).

3.1.2.10 Monozyten

Der Verlauf der Monozyten weist einen Abfall der Werte während der Operation auf. Die Ausgangswerte wurden 24h postoperativ erreicht. Der Minimalwert wurde bei den MEKZ-Patienten 15 min nach Öffnung der Aorta erreicht; er betrug $2,3 \pm 0,4$ %. Bei den KEKZ-Patienten wurde der niedrigste Wert direkt nach der Operation gemessen. Der Wert ergab hier $2,7 \pm 0,5$ %. Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,31$).

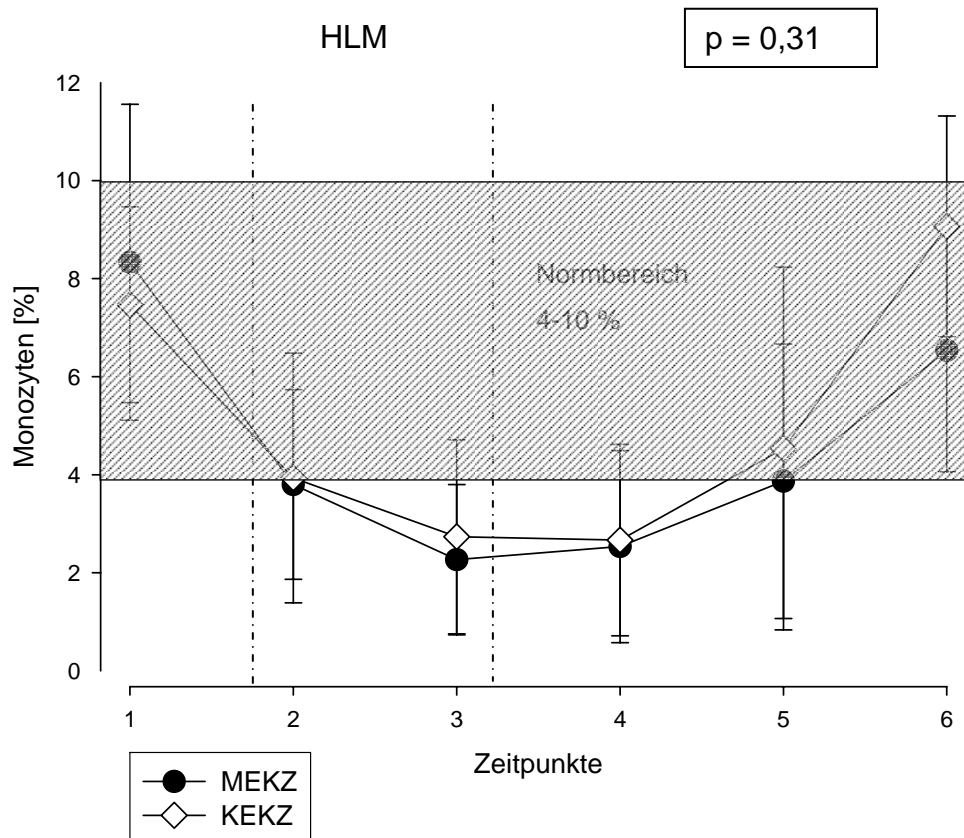


Abb. 17: Verlauf der Monozyten. Die Monozytenzahlen zwischen beiden Gruppen befanden sich zu Beginn der Operation im Normbereich. Normwerte wurden direkt am ersten postoperativen Tag erreicht, nachdem die Monozytenzahlen während der Operation unter die Normgrenze von 4% gefallen waren.

3.1.3 Herzenzyme

3.1.3.1 Troponin I

Der präoperative Wert lag bei den Patienten, die mit der MEKZ operiert wurden, bei $0,34 \pm 0,08 \mu\text{g/l}$ und bei den Patienten, die mit der KEKZ operiert wurden, bei $0,26 \pm 0,05 \mu\text{g/l}$. Perioperativ stiegen die Werte langsam an. Die höchsten Werte wurden 24 h postoperativ gemessen und lagen bei $13,45 \pm 3,92 \mu\text{g/l}$ in der MEKZ-Gruppe und bei $23,26 \pm 10,77 \mu\text{g/l}$ in der KEKZ-Gruppe. Bei dem Patienten der KEKZ-Gruppe, mit dem schon beschriebenen Infarkt, wurde 24h postoperativ der höchste Wert von $167 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,43$) in der Messwiederholung. Der Unterschied ist noch geringer ($p = 0,63$), wenn der Extremwert nicht miteinbezogen wird.

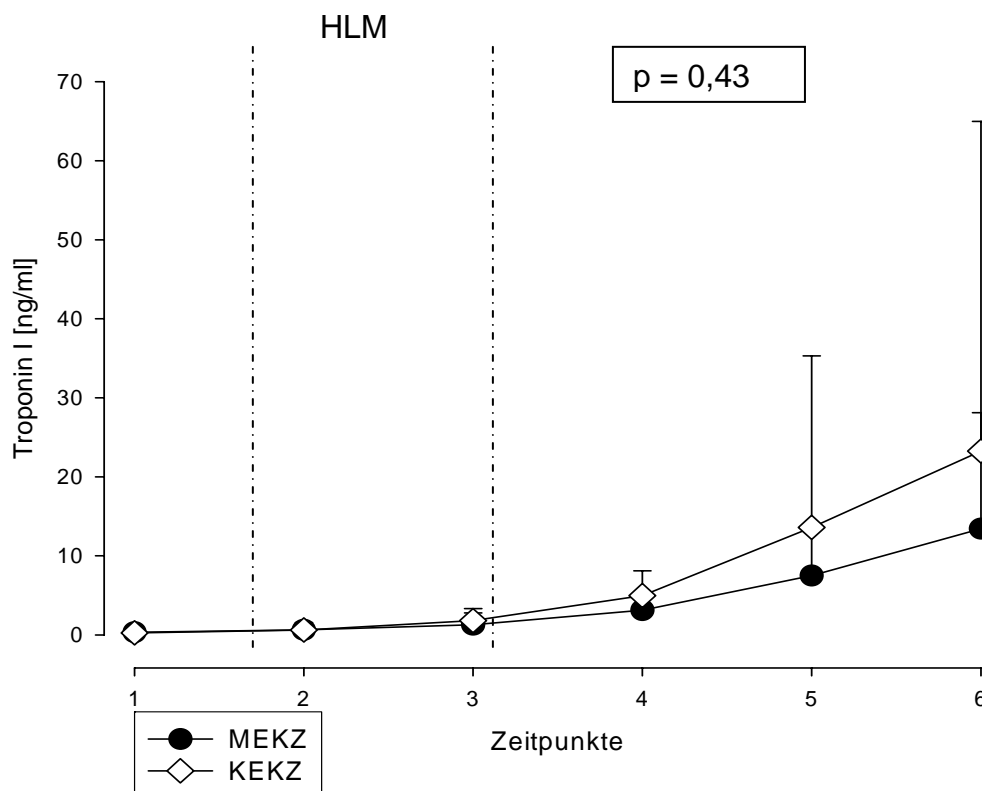


Abb. 18: Verlauf des Troponin I. Im Vergleich zwischen der MEKZ und KEKZ wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen.

3.1.3.2 Kreatinphosphokinase (CK)

Die Werte der Kreatinphosphokinase stiegen kontinuierlich in beiden Gruppen insignifikant unterschiedlich mit Beginn der Operation bis 24 h postoperativ ($p = 0,19$). Der gemessene Wert des Infarktpatienten war 24h postoperativ bei 1185 U/l. Der Unterschied ohne diesen Extremwert ist noch geringer ($p = 0,21$).

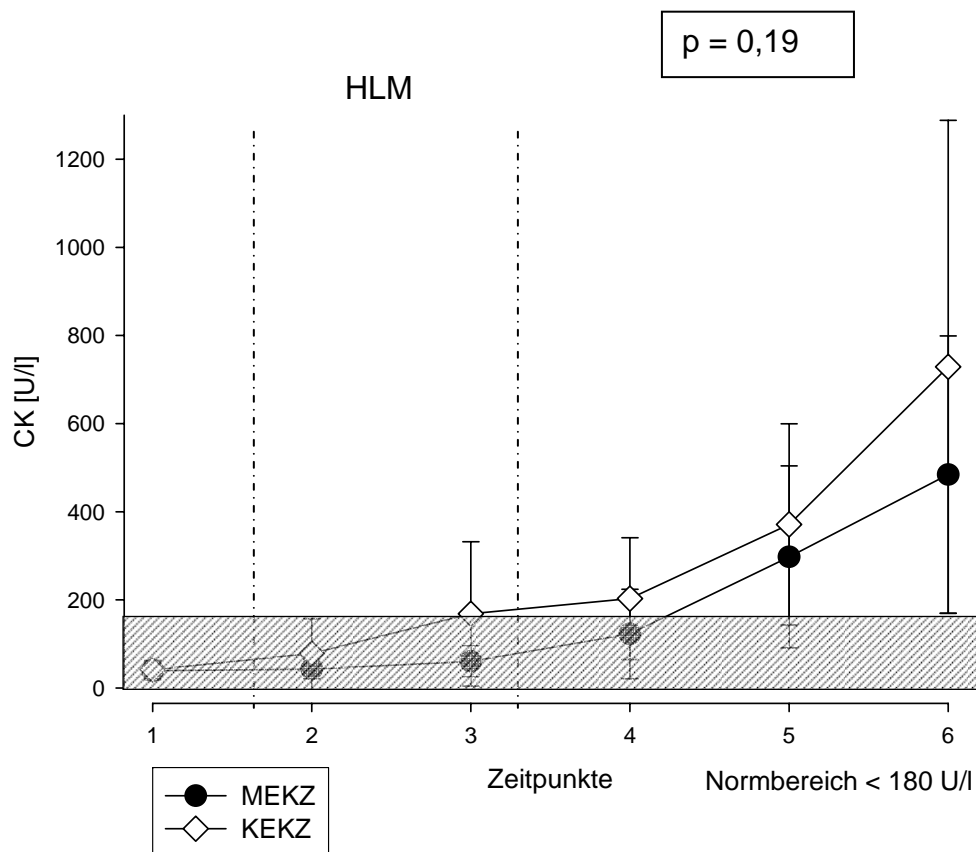


Abb. 19: Verlauf der Kreatinphosphokinase. Für die Werte der Kreatinphosphokinase zeigten sich in der Messwiederholung keine signifikanten Unterschiede.

3.1.3.3 CK-MB

Ausgehend von präoperativen Minimalwerten von $0,98 \pm 0,1$ U/l in der MEKZ-Gruppe und $0,89 \pm 0,09$ U/l in der KEKZ-Gruppe stiegen die Werte während der Operation kontinuierlich an. 24 h postoperativ zeigten sich die Werte in der MEKZ-Gruppe leicht abfallend, wogegen sie in der KEKZ-Gruppe weiter anstiegen und bei dem Infarktpatienten sehr hohe Werte von 206 U/l 6h postoperativ und 185 U/l 24 h postoperativ gemessen wurden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p = 0,43$). Ohne die Werte des Herzinfarktpatienten ist der Unterschied zwischen den Gruppen noch geringer ($p = 0,61$).

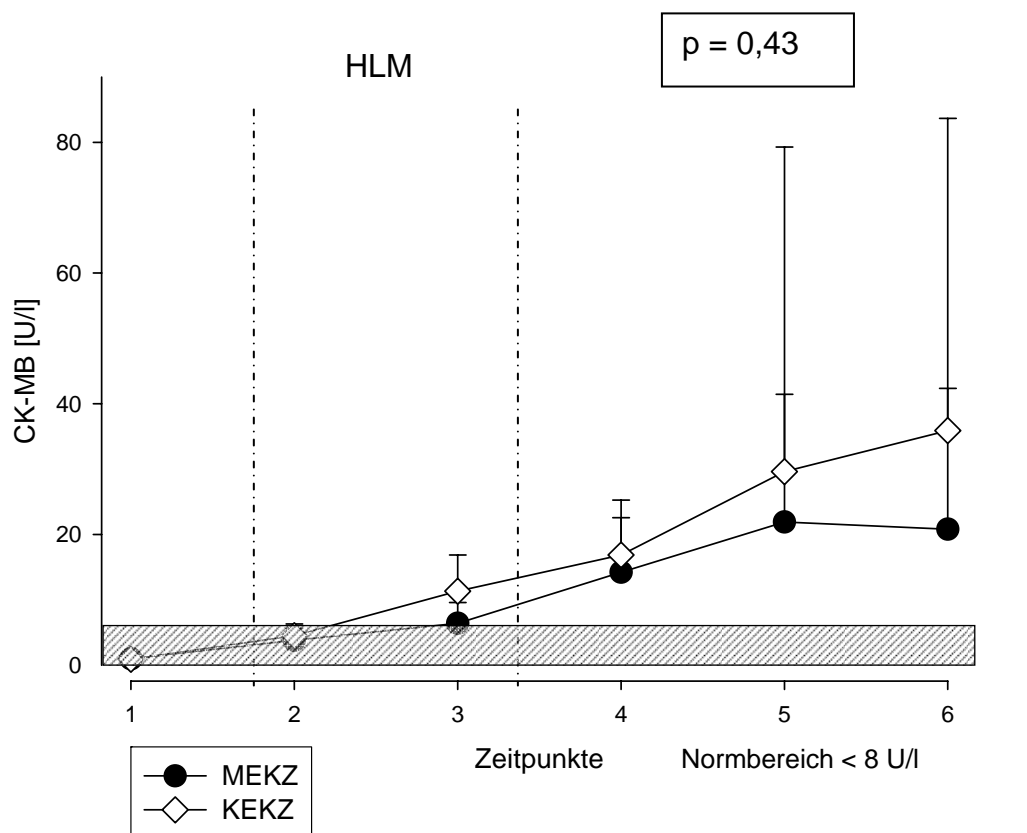


Abb. 20: Verlauf der Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB). Mit Beginn der Operation stiegen die CK-MB Werte kontinuierlich an. Bereits während der Operation wurde der Normbereich überschritten. Postoperativ konnten vom Mittelwert abweichend hohe Werte in der KEKZ-Gruppe gemessen werden, was sich im hohen Standardfehler spiegelt.

3.1.3.4 Erythrozyten

Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation fielen die Erythrozyten auf ein Minimum von $2,7 \pm 0,07$ T/l in der MEKZ-Gruppe und auf $2,66 \pm 0,08$ T/l in der KEKZ- Gruppe. Am ersten postoperativen Tag waren die Werte wieder auf dem Ausgangsniveau. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p = 0,16$).

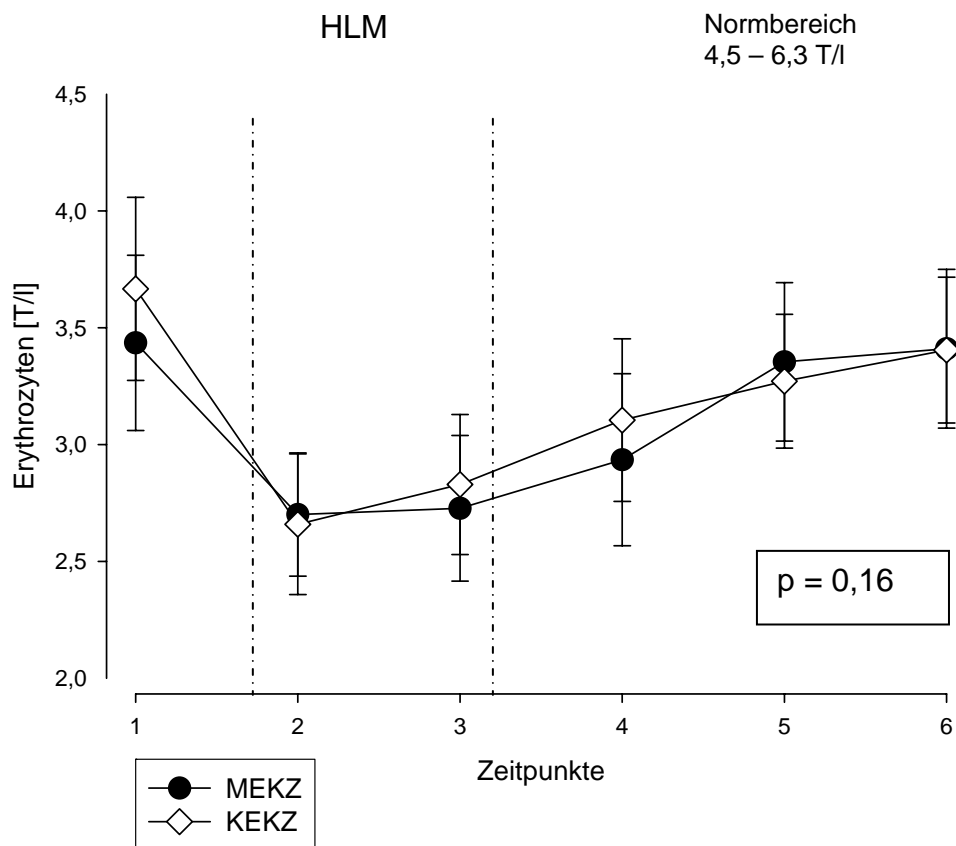


Abb. 21: Verlauf der Erythrozytenkonzentration. Es traten keine signifikanten Unterschiede in der Messwiederholung für die Erythrozytenkonzentration in beiden Gruppen auf ($p=0,16$).

Tabelle 9: Unterschiede der Inflammationsmarker hämatokritkorrigiert und unkorrigiert

		Prä- operativ	30 min. nach Beginn der EKZ	15 min. nach Öffnung der Aorta	p.o.	6 h p.o.	24 h p.o.	p zwischen den Gruppen	p innerhalb der Gruppen	p Inter- aktion
Hämatokrit	KEKZ	0.32 ± 0.03	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.73	0.24	0.3
	MEKZ	0.33 ± 0.04	0.24 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03			
IL-2 Rezeptor [ng/ml]	KEKZ	0.57 ± 0.31	0.38 ± 0.18	0.39 ± 0.20	0.37 ± 0.18	0.66 ± 0.35	0.76 ± 0.46	0.18	0.11	0.42
	MEKZ	0.83 ± 1.13	0.68 ± 1.08	0.76 ± 1.36	0.78 ± 1.32	1.03 ± 1.26	1.30 ± 1.47			
IL-2 Rezeptor [ng/ml] (HKT korrigiert)	KEKZ		0.49 ± 0.26	0.50 ± 0.25	0.44 ± 0.20	0.70 ± 0.37	0.82 ± 0.61	0.24	0.06	0.13
	MEKZ		0.98 ± 1.70	0.98 ± 1.77	0.89 ± 1.42	1.14 ± 1.39	1.32 ± 1.31			
IL-6 [pg/l]	KEKZ	8.0 ± 8.5	18.1 ± 9.6	67.7 ± 44.9	376 ± 346	890 ± 545	587 ± 585	0.60	0.03	0.32
	MEKZ	4.9 ± 2.4	8.3 ± 4.1	55.0 ± 52.3	306 ± 246	1618 ± 2165	549 ± 468			
IL-6 [pg/l] (HKT korrigiert)	KEKZ		23.6 ± 14.6	89.7 ± 65.3	402 ± 378	785 ± 552	542 ± 551	0.51	0.01	0.29
	MEKZ		11.2 ± 4.7	68.8 ± 62.0	357 ± 291	1856 ± 2780	575 ± 471			
IL-10 [pg/ml]	KEKZ	1.2 ± 0.6	1.8 ± 2.2	6.7 ± 17.6	45 ± 103	15.1 ± 31.4	6.4 ± 4.9	0.22	0.63	0.19
	MEKZ	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	37.2 ± 76.5	187 ± 326	9.5 ± 10.8	5.6 ± 4.4			
IL-10 [pg/ml] (HKT korrigiert)	KEKZ		2.4 ± 3.4	11.9 ± 35.0	59 ± 144	16.0 ± 32.5	6.32 ± 4.7	0.27	0.65	0.32
	MEKZ		1.8 ± 0.6	44.5 ± 85.8	225 ± 417	10.5 ± 11.7	5.76 ± 4.1			
TNF Rezeptor p55 [ng/ml]	KEKZ	1.95 ± 0.53	1.52 ± 0.42	1.67 ± 0.33	2.24 ± 1.07	3.88 ± 1.32	3.65 ± 1.62	0.16	<0.001	0.12
	MEKZ	2.20 ± 1.86	2.22 ± 1.83	2.84 ± 1.90	3.39 ± 2.11	5.08 ± 5.40	5.07 ± 5.10			
TNF Rezeptor p55 [ng/ml] (HKT korrigiert)	KEKZ		1.97 ± 0.69	2.20 ± 0.76	2.70 ± 1.51	3.69 ± 2.46	3.71 ± 2.90	0.08	0.03	0.07
	MEKZ		2.95 ± 1.93	3.61 ± 2.18	3.88 ± 1.93	5.35 ± 4.33	5.22 ± 4.68			
TNF Rezeptor p75 [ng/ml]	KEKZ	4.39 ± 1.29	3.44 ± 1.08	3.55 ± 0.98	4.51 ± 1.34	7.49 ± 2.37	7.76 ± 2.16	0.31	<0.001	0.71
	MEKZ	4.57 ± 2.12	4.22 ± 1.97	5.31 ± 2.12	6.26 ± 1.83	9.24 ± 3.15	9.03 ± 3.90			
TNF Rezeptor p75 [ng/ml] (HKT korrigiert)	KEKZ		4.41 ± 1.53	4.67 ± 1.60	5.33 ± 1.46	7.83 ± 2.27	7.95 ± 2.35	0.29	<0.001	0.71
	MEKZ		5.72 ± 2.06	6.79 ± 2.41	7.28 ± 1.60	10.21 ± 2.68	9.58 ± 3.66			
CRP [mg/dl]	KEKZ	0.89 ± 0.66	0.73 ± 0.39	0.69 ± 0.33	0.67 ± 0.28	1.77 ± 1.06	6.44 ± 2.86	0.75	0.87	1.0
	MEKZ	0.67 ± 0.39	0.59 ± 0.22	0.57 ± 0.19	0.57 ± 0.16	1.52 ± 1.04	7.03 ± 2.92			
CRP [mg/dl] (HKT korrigiert)	KEKZ		0.93 ± 0.50	0.90 ± 0.47	0.79 ± 0.34	1.59 ± 1.54	6.58 ± 3.28	0.82	0.3	0.95
	MEKZ		0.81 ± 0.29	0.75 ± 0.27	0.68 ± 0.22	1.69 ± 1.13	7.57 ± 3.08			

Alle Parameter sind als Originalwerte und als hämatokritkorrigierte Werte angegeben. Als statistische Methode wurde die Messwertwiederholung verwendet und p-Werte wurden für die Unterschiede zwischen beiden Gruppen, über die Zeit (innerhalb der Gruppen) oder für die Interaktion der Gruppen mit der Zeit angegeben. Hämatokrit (HKT), Interleukin (IL), C-reaktives Protein (CRP), Tumornekrosefaktor (TNF), postoperativ (p.o.)

3.1.4 Blutgasanalyse und Kreislaufparameter

Zwei weitere Tabellen fassen Blutgasanalysen und Kreislaufparameter zusammen.

Tabelle 10 gibt Aufschluss über pH, Basenüberschuß sowie die Sauerstoffsättigung während der Maschinenzeit. Die Werte wurden 30 Min. nach Beginn der EKZ sowie 15 Min. nach Wiederöffnung der Aorta aufgezeichnet.

Tabelle 11 fasst die Kreislaufparameter zusammen.

Tabelle 10: Venöse Blutgasanalyse während der EKZ

		30 min nach Beginn der EKZ	p	15 min nach Öffnung der Aorta	p
pH	MEKZ	$7,35 \pm 0,01$	0,63	$7,34 \pm 0,01$	0,41
	KEKZ	$7,35 \pm 0,01$		$7,37 \pm 0,01$	
BE (-)	MEKZ	$3,45 \pm 0,36$	0,04	$4,05 \pm 0,46$	0,46
	KEKZ	$2,57 \pm 0,46$		$1,29 \pm 0,98$	
pCO₂	MEKZ	$37,4 \pm 2,5$	0,17	$39,0 \pm 0,7$	0,26
	KEKZ	$41,2 \pm 0,9$		$40,4 \pm 1,0$	
O₂-Sättigung	MEKZ	$98,33 \pm 0,3$	0,37	$98,24 \pm 0,3$	0,3
	KEKZ	$98,01 \pm 0,2$		$98,02 \pm 0,27$	

BE: Base Excess; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Tabelle 11: Mittlerer arterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck

		MAP	p	ZVD	p
Präoperativ	MEKZ	73,7 ± 17,8	0,34	64,2 ± 16,1	1,0
	KEKZ	79,4 ± 13,1		64,1 ± 11,4	
30 min nach Beginn der EKZ	MEKZ	8,4 ± 4,2	0,38	5,7 ± 4,1	0,58
	KEKZ	7,1 ± 3,4		6,7 ± 5,8	
15 min nach Öffnung der Aorta	MEKZ	68,4 ± 13,1	0,05	2,7 ± 3,5	0,35
	KEKZ	59,5 ± 9,9		4,3 ± 5,0	
Postoperativ	MEKZ	69,1 ± 10,2	0,61	8,8 ± 2,9	0,19
	KEKZ	71,1 ± 10,8		6,8 ± 4,7	
6 h postoperativ	MEKZ	84,3 ± 11,0	0,62	8,4 ± 2,9	0,81
	KEKZ	82,1 ± 12,2		8,2 ± 2,1	
24 h postoperativ	MEKZ	76,9 ± 24,6	0,53	7,0 ± 3,5	0,59
	KEKZ	81,3 ± 8,1		7,7 ± 3,5	

MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD: Zentralvenöser Druck

3.2 Blutverlust und Fremdblutgabe

3.2.1 Blutverlust

3.2.1.1 Retransfusion über einen Cellsaver

Über einen Cellsaver wurden in der MEKZ-Gruppe 804 ± 99 ml und in KEKZ-Gruppe 700 ± 99 ml Blut reinfundiert. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,47).

3.2.1.2 Blutverlust postoperativ

Bei Patienten, die mit der MEKZ operiert wurden, betrug der Blutverlust 24 h postoperativ 689 ± 131 ml. Bei Patienten aus der KEKZ-Gruppe belief sich der Blutverlust auf 700 ± 76 ml zum gleichen Zeitpunkt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,94$).

3.2.2 Gabe von Fremdblutprodukten

Der Mittelwert der Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Gabe belief sich in der MEKZ-Gruppe auf $0,4 \pm 0,3$ Stück und in der KEKZ-Gruppe auf $0,3 \pm 0,2$ Stück. MEKZ-Patienten bekamen im Mittel $1,4 \pm 0,4$ und KEKZ-Patienten $0,7 \pm 0,3$ Erythrozytenkonzentrate (EK). In der MEKZ-Gruppe erhielt ein Patient ein Thrombozytenkonzentrat (TK), wohingegen in der KEKZ-Gruppe kein TK gegeben werden musste. Die Unterschiede in der FFP- ($p = 0,07$), EK- ($p = 0,67$) und TK-Gabe ($p = 0,07$) waren nicht signifikant.

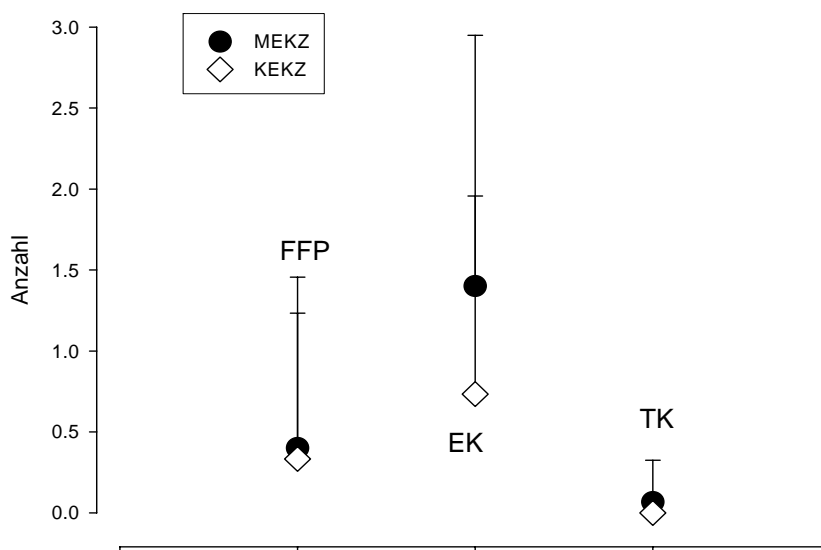


Abb. 22: Fremdblutgabe in 30 Operationen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. FFP = Fresh frozen Plasma: $p = 0,07$; EK = Erythrozytenkonzentrat: $p = 0,67$, TK = Thrombozytenkonzentrat: $p = 0,07$.

3.3 Intensivparameter

3.3.1 Intubationsdauer und Intensivstationsaufenthalt

Im Mittel waren die Patienten der MEKZ-Gruppe $18 \text{ h} \pm 5,7$ intubiert. In der KEKZ-Gruppe waren die Patienten $14,2 \text{ h} \pm 2,5$ intubiert. Der Aufenthalt auf der Intensivstation beläuft sich bei den Patienten der MEKZ-Gruppe auf $2,5 \text{ d} \pm 0,4$ und auf $1,7 \text{ d} \pm 0,3$ in der KEKZ-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren für beide Werte nicht signifikant ($p = 0,45$ für die Intubationsdauer und $p = 0,17$ für den Intensivaufenthalt).

3.3.2 Postoperative Komplikationen

Es zeigte sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf postoperative Komplikationen. Bei einem Patienten der KEKZ-Gruppe ein Myokardinfarkt auf, da sich eine als Bypass verwendete Vena Saphena magna auf der rechten Koronararterie frühzeitig wieder verschloss. Von einer Revision wurde abgesehen, da der Patient hämodynamisch stabil war und das Zielgefäß als technisch nicht revaskularisierbar eingeschätzt wurde.

3.4 Medikation

Die Medikamente, die perioperativ gegeben wurden, wurden zu drei Zeitpunkten verwertet: präoperativ (1), während der Bypasszeit der HLM (2) und postoperativ (3).

3.4.1 Positiv inotrope Substanzen

Während der Bypasszeit wurden in beiden Gruppen Noradrenalin und Suprarenin verabreicht. In der MEKZ-Gruppe wurden $0,018 \pm 0,005 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht (KG)/min gegeben und in der KEKZ-Gruppe $0,036 \pm 0,008 \mu\text{g/kg}$ KG/min. Postoperativ betrug die Noradrenalin und Suprarenineingabe $0,07 \pm 0,007 \mu\text{g/kg}$ KG/min in der MEKZ- und $0,05 \pm 0,008 \mu\text{g/kg}$ KG/min in der KEKZ-Gruppe. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Präoperativ: $p = 0,15$; während des Bypasses: $p = 0,07$ und postoperativ: $p = 0,16$).

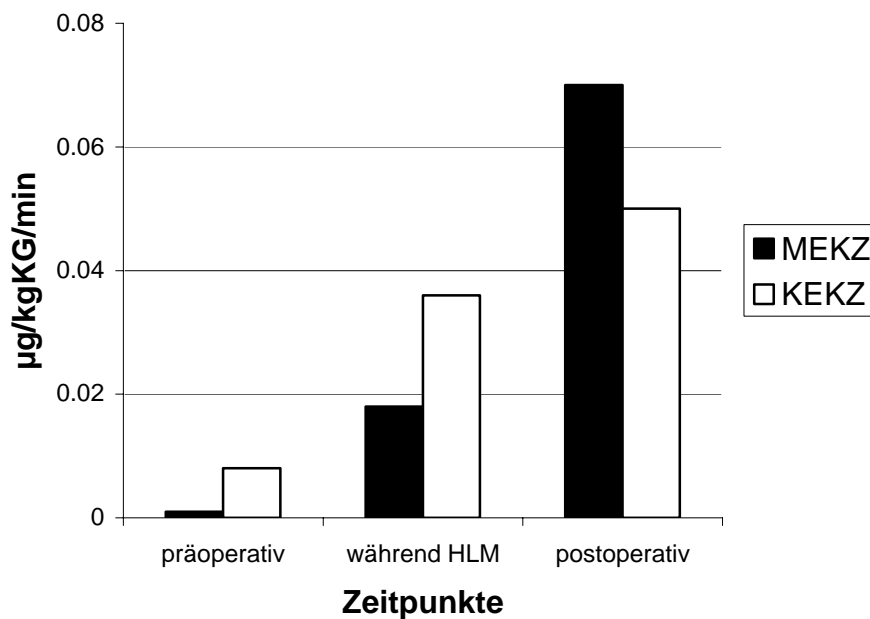


Abb. 23: Gabe positiv inotroper Substanzen (Noradrenalin und Suprarenin). Die Dosierung der Medikamente ist in $\mu\text{g/kgKG/min}$ angegeben und wurde präoperativ, während der HLM und postoperativ dokumentiert.

3.4.2 Vasodilatoren

Nitroglyzerin wurde während der Bypasszeit und postoperativ infundiert. Die Maximalwerte betrugen in der MEKZ-Gruppe betrug der Wert $0,015 \pm 0,01 \mu\text{g/kg KG/min}$ und in der KEKZ-Gruppe $0,006 \pm 0,006 \mu\text{g/kg KG/min}$. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (während der HLM $p = 0,19$ und postoperativ $p = 0,46$).

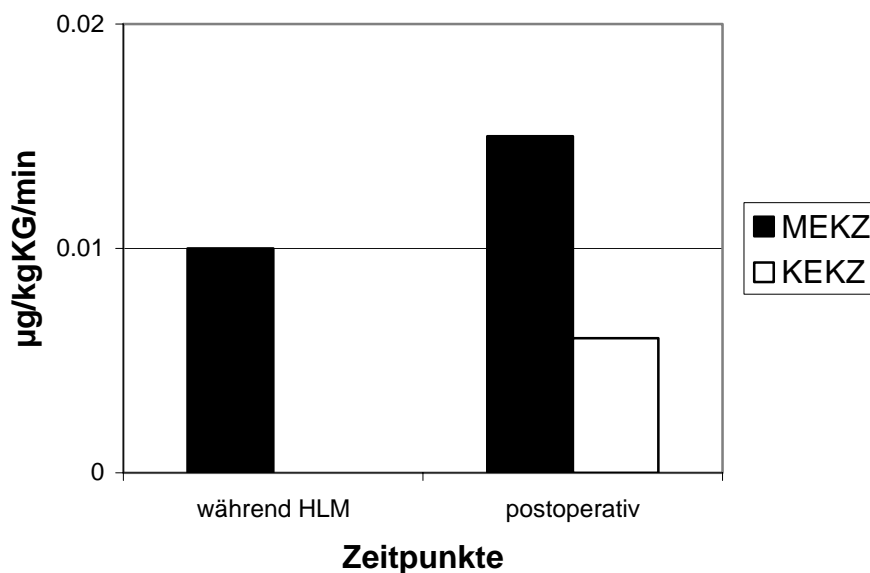


Abb. 24: Vasodilatatorengabe (Nitroinfusionen) in 30 Operationen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der MEKZ- und KEKZ-Gruppe in der Gabe von Vasodilatoren in $\mu\text{g/kg KG/min}$ (während der HLM: $p = 0,19$ und postoperativ: $p = 0,46$).

3.4.3 Antiarrhythmika

Eine Patientin aus KEKZ-Gruppe benötigte ein Antiarrhythmikum. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,33$).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Patienten und Operationen

Die Immunreaktion, die mit einem herzchirurgischen Eingriff verbunden ist, ist primär auf das operative Trauma [Diegeler 2000] und die Anwendung der EKZ zurückzuführen. Durch den Kontakt des Blutes mit einer fremden Oberfläche und die postischämische Reperfusion des Herzens und der Lunge wird eine systemische Inflammationskaskade in Gang gesetzt [Boyle 1997; Fujiwara 1997]. In Folge der Aktivierung von Komplementfaktoren, Gerinnung, fibrinolytischen und Kallikrein-Kaskaden werden Leukozyten und Entzündungsmediatoren wie Zytokine freigesetzt [Wei 2001; Massoudy 2001]. Der Vergleich von Bypassoperationen in konventioneller Technik und EKZ mit Bypassoperationen ohne EKZ (OPCAB) konnte zeigen, dass die immunologische Aktivierung insbesondere die Produktion proinflammatorischer Zytokine bei Gebrauch der EKZ höher ist. Auch Komplikationen z.B. Organschäden und Transfusionsbedarf sind seltener bei Operationen in OPCAB-Technik [Williams 2005; Lee 2000]. Da es technisch schwierig realisierbar ist, jede Bypassoperation in OPCAB-Technik durchzuführen und Langzeitergebnisse kontrovers diskutiert werden [Williams 2005; Racz 2004], wurde mit dieser Studie die Idee verfolgt, eine weitestgehend minimierte EKZ zu verwenden, um so die Traumatisierung und Aktivierung von Blutbestandteilen zu reduzieren.

4.1.2 Unterschiede der MEKZ zur KEKZ

4.1.2.1 Offenes und geschlossenes Perfusionssystem

Ein offenes Perfusionssystem, wie es die KEKZ ist, unterscheidet sich vom geschlossenen System hauptsächlich durch ein venöses Reservoir. Das Reservoir fängt das Blut auf, das aus der venösen Kanüle abläuft oder mit dem Kardiotomiesauger aus dem Operationsfeld abgesaugt wird. Das Ausschalten eines venösen Reservoirs führt zur weitestgehenden Vermeidung eines Kontaktes zwischen venösem Blut und Luft. Durch diesen Blut-Luft-Kontakt innerhalb eines Reservoirs wird der Komplementfaktor C3a aktiviert und damit eine inflammatorische Kaskade induziert [Gu 1998]. Der Verzicht auf ein Reservoir zeigte in klinischen Studien eine Reduktion der Inflammation [Vertrees 1996; Reents 1999; Lindholm 2004].

Ein geschlossenes System verzichtet im Gegensatz zum offenen System zusätzlich zum venösen Reservoir auch auf einen Kardiotomiesauger. Durch das Aufsaugen von Lipiden und thrombotischem Material aus dem Operationsgebiet, kann es bei direkter Reinfusion ohne Cellsaver zu Embolien kommen. Die Rückgewinnung des Blutes im geschlossenen System geschieht ausschließlich über einen Cellsaver. Abgesaugtes Blut wird durch den Einsatz des Cellsavers gewaschen und von Zytokinen und Verunreinigungen gereinigt [Body 1999]. Der Gebrauch eines Cellsavers verringert im Vergleich zum Kardiotomiesauger die Inflammation [Westerberg 2004]. Daneben wird das Fettembolierisiko [Kincaid 2000; Kaza 2003] gesenkt.

4.1.2.2 Unterschiede zwischen Zentrifugal- und Rollenpumpen

In der Herzchirurgie werden an der HLM fast ausschließlich zwei Pumpentypen verwendet, Rollenpumpen oder Zentrifugalpumpen. Studien zeigten, dass Zentrifugalpumpen einen Vorteil in Bezug auf Bluttrauma, Inflammation und Gerinnung haben [Moen 1996], was zu kürzeren Intubations- und Intensivstationsaufenthaltszeiten geführt hat [Morgan 1998; Curtis 1999]. Eine weitere Studie zeigte weniger neurologische Komplikationen unter Verwendung von Zentrifugalpumpen ohne einen Unterschied in der Sterblichkeit zeigen zu können [Parolari 2000].

Allerdings können diese Ergebnisse nicht von allen Untersuchern nachvollzogen werden. So zeigte Baufreton intraoperativ höhere Komplement- und Neutrophilaktivierungswerte bei Systemen, die eine Zentrifugalpumpe nutzten [Baufreton 1999]. Auch Ashraf beschrieb höhere Entzündungswerte bei der Verwendung von Zentrifugalpumpen im Vergleich zu Rollenpumpen [Ashraf 1998].

4.1.2.3 Heparinbeschichtung der inneren Oberfläche

Die Heparinisierung während der EKZ ist ein wichtiger Bestandteil des operativen Managements. In kleineren unizentrischen Studien wurde gezeigt, dass heparinbeschichtete Schlauchsets die Fremdblutgabe senken [Mahoney 1999], da die Heparinbeschichtung die Kontaktfläche des Blutes verändert und so zu einer besseren Biokompatibilität mit weniger Komplementaktivierung führt [Fosse 1994; Ovrum 1995].

Doch auch in diesem Punkt ist die Literatur kontrovers. Defraigne zeigte, dass Zytokinfreisetzung und Neutrophilenaktivierung zwischen heparinbeschichteten und unbeschichteten Systemen nicht unterschiedlich sind [Defraigne 2000]. In einer großen prospektiv randomisierten multizentrischen Studie konnte kein Unterschied in Blutungsneigung und Fremdblutgabe im Vergleich zwischen heparinbeschichteten und unbeschichteten Systemen gezeigt werden. Allerdings war die Intensivliegedauer und der Krankenhausaufenthalt der Patienten verkürzt, die mit einem heparinbeschichteten System operiert wurden [Ranucci 1999].

4.1.2.4 Unterschied zwischen Blutkardioplegie und kristalloider Lösung

In vitro und in vivo Studien haben belegt, dass Blutkardioplegie im Vergleich zu kristalloiden Lösungen vorteilhaft in Bezug auf den myokardialen Stoffwechsel und die funktionelle Erholung ist [Menasché 1992]. Calafiore zeigte, dass intermittierend antegrad applizierte Blutkardioplegie einen verlässlichen myokardialen Schutz bietet und zudem den Operationserfolg verbessert [Calafiore 1994, 1995]. Allerdings sind pauschale Urteile über Blut- und kristalloider Lösung unzulässig. Die meisten Untersuchungen wurden mit der Blutkardioplegie nach Buckberg durchgeführt [Buckberg 1979]. Calafiore lässt bei Verwendung der nach ihm benannten Form der Blutkardioplegie wesentliche Aspekte Blutkardioplegie nach Buckberg unberücksichtigt. Die Blutkardioplegie nach Calafiore führt zu einem Herzstillstand allein auf Grund eines hohen Kaliumgehalts ohne Substrate oder Puffer zu verwenden. Die applizierten Mengen sind im Bereich weniger Milliliter, so dass es zu keiner nennenswerten Änderung des intravasalen Volumens kommt.

Auch kristalloide Lösungen zur Kardioplegie unterscheiden sich stark in Zusammensetzung und Wirkmechanismus. Im deutschsprachigen Raum wird meist die HTK-Lösung (Custodiol, Dr. Franz Köhler Chemie) nach Brettschneider verwendet. Diese kristalloide Kardioplegie verstärkt aufgrund ihres Volumens im Bereich von ca. 1-3 l die Hämodilution. Die Lösung nach Brettschneider initiiert einen kombinierten Natrium-Kalium Herzstillstand bei Kalziumfreiheit. Radikalfänger und Puffer sind der Lösung beigemischt [Brettschneider 1975]. Vergleichsstudien, die Calafiore Blutkardioplegie und kristalloide Kardioplegie nach Brettschneider gegenüberstellen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Eine große Multizenterstudie mit 1440 Patienten verglich Blutkardioplegie nach Buckberg [Buckberg 1979] mit kristalloider Kardioplegie nach St. Thomas [Hearse 1976]. St. Thomas Kardioplegie beruht auf Ringer-Lösung mit Natrium und Kalzium sowie einem Zusatz von Magnesium und Kalium. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Fremdblutbedarf, Verbrauch positiv inotroper Substanzen und Mortalität [Ovrum 2004]. Jedoch ist es fraglich, ob die Ergebnisse auf diese Studie übertragbar sind.

4.1.2.5 Priming

Das Füllungsvolumen der KEKZ dieser Studie beläuft sich auf 1500 ml. Das Volumen besteht aus einem Gemisch kristalloider und kolloidaler Lösungen. Extreme Hämodilution kann negative Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben [Swaminathan 2003]. Fang zeigte Ergebnisse, die bei einem Hämatokrit von unter 14 % ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zur Folge haben [Fang 1997]. Der kritische Hämatokrit wird in neueren Studien bei 22% gesehen [Karkouti 2005; Habib 2003]. Allerdings wird dieser Grenzwert nur bei kleinen

Frauen oder sehr großzügiger Hämodilution bei großem Primingvolumen erreicht [DeFoe 2001]. Da ein reduziertes Primingvolumen, wie mit der MEKZ, eine verminderte Hämodilution zur Folge hat, wird angenommen, dass der Bedarf für Fremdblut geringer ist [Shapira 1998; Jansen 1995].

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Laborparameter

Interleukin (IL)-6, IL-10, IL-2 Rezeptor, TNF- α Rezeptoren p55 und p75 besitzen zentrale Bedeutungen im Rahmen des inflammatorischen Geschehens. IL-6 kann als Prognoseparameter einer Entzündungsreaktion bestimmt werden [Mokart 2005]. Allerdings erlaubt eine erhöhte Konzentration keine differentialdiagnostische Schlussfolgerung. Sie dient lediglich als Marker für eine beginnende oder abgelaufene Entzündungsreaktion. Eine Bestimmung des IL-6 kann genutzt werden, um eine beginnende Entzündungsreaktion zu erfassen, da IL-6 sein Maximum nach 3-4 h im Rahmen der Entzündungsreaktion erreicht, wohingegen das CRP sein Maximum erst nach 12-24 h erzielt [Janeway 1997]. Zudem wirkt IL-6 auf Hepatozyten und fördert so die Produktion von Akut-Phase-Proteinen, wie zum Beispiel CRP, Alpha-1-Antitrypsin und Komplementfaktoren [Heinrich 1990]. CRP wiederum induziert Zytokine in Monozyten [Ballou 1992].

Der Nachweis des IL-2 Rezeptors dient zur Aktivitätsdiagnostik bei zellvermittelten Immunprozessen sowie verschiedenen Entzündungsreaktionen [Campen 1988; Janeway 1997]. IL-2 steigert die Aktivität von aktivierten T-Zellen und erhöht die Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen und Monozyten [Aggarwal 1992]. Der Rezeptor besteht aus mehreren Untergruppen, wovon die γ -

Untereinheit sehr interessant ist, da diese von verschiedenen Interleukinen, z.B. Interleukin-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21 benutzt wird. Diesem Rezeptor wird daher im Zusammenspiel mit Zytokinen eine wichtige Bedeutung beigemessen [Sugamura 1994; Ozaki 2002].

Die Aktivität von TNF- α wird von zwei Rezeptoren, p55 und p75, reguliert. Diese Rezeptoren sind nahezu auf allen Zellen und auch in löslicher Form zu finden [Peschon 1998]. TNF- α spielt eine Schlüsselrolle in den Abwehrmechanismen des Körpers [Tracey 1993]. Neben Interaktionen mit verschiedenen Zytokinen spielt in dieser Studie auch die Adhäsionswirkung von Leukozyten an Endothelien eine Rolle, da die Aktivierung des p55-Rezeptors zelluläre Adhäsionsmoleküle aktiviert [Tartaglia 1991].

Interleukin-10 wirkt antiinflammatorisch, indem es die Aktivität von zytotoxischen T-Zellen und TH1 Zellen bremst. Weiterhin führt IL-10 zu einer Reduktion der Synthese des Interleukins-2 [Markewitz 1996].

Der detaillierte Ablauf der Entzündungskaskaden ist noch nicht vollständig geklärt. Zytokine und akute Phase Proteine beeinflussen sich vielfältig gegenseitig.

Fromes beschrieb eine Reduktion des Inflammationsprozesses bei Verwendung einer MEKZ. Er folgerte diese Reduktion aus signifikant niedrigeren Werten für IL-6, TNF- α und neutrophile Elastase zu singulären perioperativen Zeitpunkten in der MEKZ Gruppe [Fromes 2001]. Allerdings wurden die Laborwerte zu mehreren Zeitpunkten gemessen, aber nicht für multiple Messungen korrigiert, so dass die gemessenen Unterschiede allein durch die fehlerhafte Anwendung der

statistischen Test zu erklären ist. In Bezug auf eine Inflammation konnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen. Das C-reaktive Protein stieg in beiden Gruppen 6 h postoperativ an und erreichte den Maximalwert in der letzten Messung 24 h postoperativ. IL-6 erreichte bereits 6 h postoperativ ein Maximum von $889 \text{ pg} \pm 157$ in der MEKZ-Gruppe und $1618 \text{ pg} \pm 578$ in der KEKZ-Gruppe. Diese Werte waren dennoch nicht signifikant unterschiedlich, da bei zwei Patienten in der MEKZ-Gruppe Extremwerte von 8435 pg und 4531 pg gemessen wurden. Diese Messungen korrelierten nicht mit anderen Inflammationsparametern oder klinischen Ereignissen. IL-10 und der IL-2 Rezeptor stiegen perioperativ in beiden Gruppen leicht an, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Parameter TNF- α Rezeptor p55 und p75.

Remadi konnte in einer retrospektiven Untersuchung zeigen, dass es bei Aortenklappenoperationen mit einem offenen modifizierten MEKZ-System zu einer geringeren Hämodilution kommt und ein geringerer Transfusionsbedarf existiert [Remadi 2004]. Die Gruppe der Probanden umspannte Aortenklappenersatz- sowie Bypassoperationen. Das modifizierte MEKZ-System ist nicht vergleichbar mit dem hier verwendeten System, da es halboffen ist. Auch bei diesem System kam es zu Komplikationen, indem ungewollt Luft eindrang. Einen klinisch relevanten Unterschied in Hämodilution oder Transfusionsbedarf konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Der Hämatokrit fiel während der HLM-Zeit auf Minimalwerte von $25\% \pm 1\%$ in der MEKZ-Gruppe und $24\% \pm 1\%$ in der KEKZ-Gruppe und stieg mit dem Wiedererwärmen der Patienten auf Ausgangswerte.

Zeitweilige Anstiege von herzspezifischen Enzymen, wie CK-MB und Troponin I, werden bei Gebrauch einer HLM regelmäßig beschrieben und korrelieren mit einer Myokardfunktionsstörung [Koh 1999; Caputo 1997]. Die Werte sind weiterhin abhängig von Hämodilution sowie Dauer der Ischämiezeit. Vaislic untersuchte neben anderen Parametern, Troponin T als myokardspezifisches Enzym [Vaislic 2003]. Er verglich eine minimierte EKZ mit einer konventionellen EKZ und gelangte zu dem Ergebnis, dass das MEKZ-System weniger schädlich für das Herz ist als die KEKZ.

In dieser Studie waren die herzspezifischen Enzyme nicht signifikant unterschiedlich. Sie stiegen postoperativ kontinuierlich an und ein Patient erlitt einen Herzinfarkt, was die einzelnen Extremwerte verdeutlichen. Das Troponin I stieg postoperativ auf 167 µg/ml, die CK auf 1185 U/l und die CK-MB auf 206 U/l. Bei Ausschluss der Werte des Herzinfarktpatienten gleichen sich die Werte zwischen den Gruppen noch weiter an.

4.2.2 Sicherheit der Operation

Die Studie wurde nach dem Auftreten von zwei Luftlecks abgebrochen. Das hohe Sicherheitsrisiko, das durch das Eindringen von Luft in das geschlossene System gegeben ist, bestand in dieser Studie zweimal. Im ersten Fall wurde Luft in die venöse Kanüle gezogen, da aufgrund eines geringen intravasalen Volumens der rechte Vorhof kollabiert war und durch den Unterdruck neben der Kanüle Luft in den Vorhof eindrang. Dieser Vorfall ist ein chirurgisch technischer Fehler und konnte mit einer modifizierten Nahttechnik eliminiert werden. Bei einer weiteren Patientin kam durch eine anatomische Variante zu einem unvorhersehbaren Lufteintritt. Durch die Präparation der tief intramyokardial verlaufenden linken

Koronararterie im Bereich des Septums wurde der rechte Ventrikel eröffnet. Durch den Eintritt von Luftbläschen in das System schaltete sich die MEKZ sofort ab. Die HLM musste vor der erneuten Inbetriebnahme akkurat entlüftet werden. Dieser Vorgang musste im Kreislaufstillstand durchgeführt werden. Glücklicherweise trug diese Patientin keine neurologischen Defizite davon. Philipp beschrieb schwere Komplikationen in Folge von Gasembolien nach Lufteintritt [Philipp 2001]. Komplikationen wurden ebenso in anderen Untersuchungen beobachtet [Remadi 2004].

Das verwendete MEKZ System war sehr anfällig gegenüber Veränderungen des peripheren Widerstandes. Bei Absinken des peripheren Widerstands auf Grund von Hämodilution, Inflammation oder anderen Ursachen kam es häufig zu einem Kollaps des rechten Vorhofs, einem insuffizienten Volumenrückfluss und konsekutiv zu einem Absinken des Blutflusses. Dieser konnte nur durch veränderte Lagerung der Patienten oder Katecholamingaben beeinflusst werden.

Ein weiteres Problem stellt die fehlende Möglichkeit eines linksventrikulären Ventres dar. Durch die Füllung des Ventrikels und der Aorta ascendens kommt es zu einem kontinuierlichen koronaren Fluss, der die Bedingungen für den Operateur erschwert.

In allen Vergleichsstudien zwischen MEKZ und KEKZ konnten keine Mortalitätsunterschiede gezeigt werden, allerdings zeigten einige Untersuchungen unterschiedliche Morbiditätsunterschiede. Philipp beschrieb bei über 200 MEKZ Patienten aus Regensburg eine signifikant verkürzte Intubations- und Intensivaufenthaltsdauer, sowie einen niedrigeren Fremdblutbedarf [Philipp 2001]. Folliguet konnte einen geringeren Fremdblutbedarf bei einer reduzierten

Hämodilution und einem Primingvolumen von 400 ml bestätigen [Folliguet 2003]. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse eines niedrigeren Fremdblutbedarfs bei MEKZ-Operationen [Boven 2004; Vaislic 2003]. Allerdings präsentierte Wiesenack 2004 die aktualisierten Ergebnisse der Regensburger Gruppe und konnte keine Unterschiede zwischen der MEKZ und der KEKZ in Intubationsdauer und Intensivaufenthaltsdauer mehr zeigen.

In der vorliegenden Studie konnte keine Verbesserung in Bezug auf Blutverlust, Fremdblutgabe, Intubations- und Intensivliegedauer mit der MEKZ gezeigt werden. Diese sekundären Zielparameter waren in der MEKZ-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings sind die Ergebnisse wegen der kleinen Gruppengröße nicht interpretierbar. Zusammenfassend zeigen andere Studien bei mehreren hundert Patienten nur marginale Vorteile für die MEKZ, die die eklatanten und offensichtlichen Sicherheitsmängel der MEKZ in keinem Fall aufwiegen.

5 Zusammenfassung

Entzündungsreaktionen sind bekannte Folgen der extrakorporalen Zirkulation. Es wurde eine miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ) ohne Kardiotomiesauger und venöses Reservoir entwickelt, um diese Komplikationen zu verringern. Das geschlossene System mit heparinisierten Schläuchen und einer Zentrifugalpumpe sollte die Entzündungsreaktion nach aorto-koronarer Bypassoperation aufgrund eines geringeren Fremdoberflächenkontaktes reduzieren. Das Ziel dieser Studie war, Inflammationsreaktionen und Operationsergebnisse bei kardiopulmonalem Bypass zwischen einer konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ) und der MEKZ zu vergleichen.

Es wurden 30 Patienten (23% weiblich, Alter $67,9 \pm 9,0$ Jahre) vor einer aorto-pulmonalen Bypassoperation prospektiv randomisiert. Die EKZ wurde dann entweder konventionell oder minimal durchgeführt. Die KEKZ verwendete Rollenpumpen, einen Kardiotomiesauger sowie ein venöses Reservoir und hatte ein Primingvolumen von 1500 ml. Die MEKZ bestand aus einer Zentrifugalpumpe, einem arteriellen Filter, einem heparinisierten Schlauchsystem (Carmeda; Medtronic Inc.) und einem Oxygenator mit einem Primingvolumen von 750 ml. Abgesaugtes Blut wurde reinfundiert, nachdem es in einem Cellsaver gereinigt wurde. Als Marker für die Inflammation wurden IL-2 Rezeptor, IL-6, IL-10, TNF- α Rezeptoren p55 und p75 sowie Leukozyten und CRP an sechs verschiedenen Zeitpunkten perioperativ bestimmt. Sekundäre Zielparameter waren Intubations- und Intensivaufenthaltsdauer, Blutverlust, Fremdblut- und Katecholaminbedarf.

Außer einem Herzinfarkt in der KEKZ-Gruppe kamen keine schweren Komplikationen vor. In zwei Fällen gelangte Luft in das geschlossene MEKZ-System und brachte es zum Stillstand. In einem der beiden Fälle geschah dies aufgrund anatomischen Begebenheiten und ist somit nicht vorhersehbar. Dadurch wurden die niedrigen Sicherheitsgrenzen der MEKZ aufgezeigt und die Studie vorzeitig abgebrochen. Begrenzte Entlüftungsmöglichkeiten und Schwierigkeiten des Volumen-Management in Gegenwart massiver Blutungen, erschwerten zusätzlich die Arbeit des Operators mit dem MEKZ System.

Die statistische Analyse bei Messwertwiederholung zeigte, dass kein einziger Entzündungsparameter zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich war. Auch klinische Parameter zeigten keinerlei signifikante Unterschiede.

Der Gebrauch der MEKZ beeinflusste die Entzündungsreaktion nicht signifikant und führte auch nicht zu Verbesserung klinischer Größen wie Blutverlust, Fremdblutbedarf, Intubationsdauer oder Intensivaufenthalt. Die Sicherheitsrisiken in Bezug auf Volumenmanagement und Luftembolien sind in diesem System so nicht vertretbar. Es bedarf weiterer Studien an modifizierten Systemen mit höherer Patientensicherheit, um klinische Vorteile für den herzchirurgischen Patienten klar zu erfassen.

5 Literaturverzeichnis

1. Aggarwal BB, Pocsik E. Zytokines: from clone to clinic. Arch Biochem Biophys. 1992 Feb 1;292(2):335-59.
2. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Apr;123(4):742-55.
3. Appelblad M, Engstrom G. Fat contamination of pericardial suction blood and its influence on in vitro capillary-pore flow properties in patients undergoing routine coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Aug;124(2):377-86.
4. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, Watterson KG, Martin PG. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. Ann Thorac Surg. 1998 Feb;65(2):480-4.
5. Asimakopoulous G, Taylor KM. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Leukocyte and Endothelial Adhesion Molecules. Ann Thoracic Surgery 1998;65:480-484
6. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory Zytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Zytokine. 1992 Sep;4(5):361-8.

7. Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, Farcet JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):972-7.

8. Bjork VO, Hultquist G. Brain damage in children after deep hypothermia for open-heart surgery. *Thorax* 1960;15:228-91

9. Body SC, Birmingham J, Parks R, Ley C, Maddi R, Shernan SK, Siegel LC, Stover EP, D'Ambra MN, Levin J, Mangano DT, Spiess BD. Safety and efficacy of shed mediastinal blood transfusion after cardiac surgery: a multicenter observational study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999 Aug;13(4):410-6.

10. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jan;63(1):277-84. Review.

11. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1975 May-Jun;16(3):241-60.

12. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW Jr, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jun;65(6):1651-5.

13. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3542-8.
14. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Borger MA, Doll N, Falk V, Mohr FW. Impact of off-pump coronary bypass grafting on the prevalence of adverse perioperative outcome in women undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar;79(3):807-12; discussion 812-3.
15. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979 Jun;77(6):803-15.
16. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59(2):398-402.
17. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, Bosco G, Mezzetti A, Lapenna D, Verna AM. Intermittent antegrade cardioplegia: warm blood vs cold crystalloid. A clinical study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994 Dec;35(6 Suppl 1):179-84.

18. Campen DH, Horwitz DA, Quismorio FP Jr, Ehresmann GR, Martin WJ. Serum levels of interleukin-2 receptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activation. *Arthritis Rheum.* 1988 Nov;31(11):1358-64.
19. Caputo M, Dihmis W, Birdi I, Reeves B, Suleiman MS, Angelini GD, Bryan AJ. Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Aug;12(2):254-60.
20. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, Brooks JD, Ferguson TB, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979 Nov;78(5):655-66.
21. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jun;61(6):1714-20.
22. Curtis JJ, Walls JT, Wagner-Mann CC, Schmaltz RA, Demmy TL, McKenney CA, Mann FA. Centrifugal pumps: description of devices and surgical techniques. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2):666-71.
23. de Vroege R, Huybregts R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Linley G, Mutlu J, Jansen E, Hack E, Eijssman L, Wildevuur C. The impact of heparin-coated circuits on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2005 Jun;29(6):490-7.

24. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):769-76.
25. Defraigne JO, Pincemail J, Larbuisson R, Blaffart F, Limet R. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg*. 2000 Apr;69(4):1084-91.
26. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III95-100.
27. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998 Nov;66(5 Suppl):S12-6; discussion S25-8. Review.
28. Effler DB, Groves LK, Suarez EL, Favaloro RG. Direct coronary artery surgery with endarterectomy and patch-graft reconstruction. Clinical application and technical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967 Jan;53(1):93-101.

29. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-194-9
30. Folliguet TA, Villa E, Vandeneiden F, Laborde F. Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum*. 2003;6(5):297-301.
31. Fosse E, Moen O, Johnson E, Semb G, Brockmeier V, Mollnes TE, Fagerhol MK, Venge P. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994 Aug;58(2):472-7.
32. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Oct;22(4):527-33.
33. Fujiwara T, Seo N, Murayama T, Hirata S, Kawahito K, Kawakami M. Transient rise in serum Zytokines during coronary artery bypass graft surgery. *Eur Zytokine Netw*. 1997 Mar;8(1):61-6.
34. Gibbon JH jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-178

35. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998 Feb;65(2):420-4.
36. Gummert JF, Bucerius J, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Requirement for renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Apr;52(2):70-6.
37. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1438-50.
38. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation.* 1976 Aug;54(2):193-202.
39. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990 Feb 1;265(3):621-36.
40. Holmes JH 4th, Connolly NC, Paull DL, Hill ME, Guyton SW, Ziegler SF, Hall RA. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res.* 2002 Dec;51(12):579-86.

41. Jansen PG, te Velthuis H, Bulder ER, Paulus R, Scheltinga MR, Eijnsman L, Wildevuur CR. Reduction in prime volume attenuates the hyperdynamic response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):544-9; discussion 549-50.
42. Jewell AE, Akowuah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomised comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Apr;23(4):633-6.
43. Johnell M, Elgue G, Larsson R, Larsson A, Thelin S, Siegbahn A. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Aug;124(2):321-32.
44. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, Goodkin H, Laussen PC, Farrell DM, Bartlett J, McGrath E, Rappaport LJ, Bacha EA, Forbess JM, del Nido PJ, Mayer JE Jr, Newburger JW. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1765-74.
45. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Feb;129(2):391-400.

46. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):21-8.
47. Kaza AK, Cope JT, Fiser SM, Long SM, Kern JA, Kron IL, Tribble CG. Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):555-9; discussion 559.
48. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, Birjiniuk V, Ouimet H, Pasche B, Nelson MJ, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1993 Jul 1;82(1):107-17.
49. Kincaid EH, Jones TJ, Stump DA, Brown WR, Moody DM, Deal DD, Hammon JW Jr. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization. *Ann Thorac Surg*. 2000 Oct;70(4):1296-300.
50. Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. *Artif Organs*. 1998 Apr;22(4):326-36.
51. Klein M, Mahoney CB, Probst C, Schulte HD, Gams E. Blood product use during routine open heart surgery: the impact of the centrifugal pump. *Artif Organs*. 2001 Apr;25(4):300-5.

52. Koh TW, Carr-White GS, DeSouza AC, Ferdinand FD, Hooper J, Kemp M, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative cardiac troponin T release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart*. 1999 May;81(5):495-500.
53. Kolesov VI. [Basic trends in the development of coronary surgery] *Vestn Khir Im I I Grek*. 1978 Aug;121(8):3-7. Russian.
54. Lee JH, Abdelhady K, Capdeville M. Clinical outcomes and resource usage in 100 consecutive patients after off-pump coronary bypass procedures. *Surgery*. 2000 Oct;128(4):548-55.
55. Lindholm L, Westerberg M, Bengtsson A, Ekroth R, Jensen E, Jeppsson A. A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78(6):2131-8; discussion 2138.
56. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: the impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Aug;16(2):206-10.
57. Markewitz A, Faist E, Lang S, Hultner L, Weinhold C, Reichart B. An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(1):61-7.

58. Martens S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Feuerbach J, Jakob A, Mierdl S, Moritz A. Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood product substitution. *Int J Artif Organs*. 2001 Jul;24(7):484-8.

59. Massoudy P, Zahler S, Becker BF, Braun SL, Barankay A, Meisner H. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*. 2001 Jan;119(1):31-6.

60. Menasche P, Peynet J, Touchot B, Aziz M, Haydar S, Perez G, Veyssie L, Montenegro J, Bloch G, Piwnica A. Normothermic cardioplegia: is aortic cross-clamping still synonymous with myocardial ischemia? *Ann Thorac Surg*. 1992 Sep;54(3):472-7; discussion 478.

61. Moen O, Fosse E, Braten J, Andersson C, Fagerhol MK, Venge P, Hogasen K, Mollnes TE. Roller and centrifugal pumps compared in vitro with regard to haemolysis, granulocyte and complement activation. *Perfusion*. 1994 Mar;9(2):109-17.

62. Moen O, Fosse E, Braten J, Andersson C, Hogasen K, Mollnes TE, Venge P, Kierulf P. Differences in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparin-coated/uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion*. 1996 Mar;11(2):113-23.

63. Moen O, Fosse E, Brockmeier V, Andersson C, Mollnes TE, Hogasen K, Venge P. Disparity in blood activation by two different heparin-coated cardiopulmonary bypass systems. *Ann Thorac Surg.* 1995 Nov;60(5):1317-23.
64. Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Andersson C, Hogasen K, Venge P, Mollnes TE, Kierulf P. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg.* 1996 Oct;62(4):1134-40.
65. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005 Jun;94(6):767-73. Epub 2005 Apr 22.
66. Moore GJ, Pfister A, Trachiotis GD. Outcomes for off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk groups: a historical perspective. *Heart Surg Forum.* 2005;8(1):E19-22.
67. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 May;13(5):526-32.
68. Morse DS, Adams D, Magnani B. Platelet and neutrophil activation during cardiac surgical procedures: Impact of cardiopulmonary bypass. *Ann Thoracic Surgery* 1998;65:691-695

69. Neptune WB, Bougas JA, Panico FG. Open-heart surgery without the need for donor-blood priming in the pump oxygenator. *N Engl J Med*. 1960 Jul 21;263:111-5
70. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):395-402. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jun 14;344(24):1876.
71. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Ringdal MA, Videm V. High and low heparin dose with heparin-coated cardiopulmonary bypass: activation of complement and granulocytes. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1755-61.
72. Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, Oystese R, Ringdal MA, Istad R. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Dec;128(6):860-5.
73. Ozaki K, Leonard WJ. Zytokine and Zytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem*. 2002 Aug 16;277(33):29355-8.

74. Parolari A, Alamanni F, Naliato M, Spirito R, Franze V, Pompilio G, Agrifoglio M, Biglioli P. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Nov;18(5):575-82.
75. Patel NC, Grayson AD, Jackson M, Au J, Yonan N, Hasan R, Fabri BM; North West Quality Improvement Programme in Cardiac Interventions. The effect off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Aug;22(2):255-60.
76. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, Charrier K, Morrissey PJ, Ware CB, Mohler KM. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*. 1998 Jan 15;160(2):943-52.
77. Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM 3rd, Gott JP, Guyton RA. Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. *Ann Thorac Surg*. 1998 Sep;66(3):1068-72.
78. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, Subramanian VA, Jones RH, Gold JP, Ryan TJ, Hartman A, Culliford AT, Bennett E, Lancey RA, Rose EA. A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):557-64.

79. Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V, Porreca L, Maugeri R, Meli M, Magagna P, Cirri S, Giomarelli P, Lorusso R, de Jong A. Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):994-1000.
80. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jul;68(1):58-62.
81. Remadi JP, Rakotoarivello Z, Marticho P, Trojette F, Benamar A, Poulain H, Tribouilloy C. Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MEKZ System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Sep;128(3):436-41.
82. Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, Chartrand RM, DeAndrade KM, Lazar HL, Shemin RJ. Reduction of allogeneic blood transfusions after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):724-30.
83. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *Q J Med.* 1989 Jul;72(267):633-46.
84. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31:735

85. Sugamura K. [Structure and function of IL-2 receptor subunits]. *Hum Cell*. 1994 Mar;7(1):1-5
86. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Sandstrom E, Aberg T. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome. *Scand Cardiovasc J*. 2002 Aug;36(4):241-6.
87. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Sep;76(3):784-91; discussion 792.
88. Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS, Reynolds C, Palladino MA Jr, Goeddel DV. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Oct 15;88(20):9292-6.
89. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor, other Zytokines and disease. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:317-43.
90. Utley JR, Stephens DB, Wachtel C, Cain RB, Collins JC, Spaw EA, Moores WY. Effect of albumin and mannitol on organ blood flow, oxygen delivery, water content, and renal function during hypothermic hemodilution cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1982 Mar;33(3):250-7.

91. Vaislic C, Bical O, Farge C, Gaillard D, Ponzio O, Ollivier Y, Abdelmoumen Y, Robine B, Souffrant G, Bouharaoua T. Totally minimized extracorporeal circulation: an important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah's witnesses. *Heart Surg Forum*. 2003;6(5):307-10.
92. van Boven WJ, Gerritsen WB, Waanders FG, Haas FJ, Aarts LP. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion*. 2004 Jul;19(4):239-46.
93. Vertrees RA, Conti VR, Lick SD, Zwischenberger JB, McDaniel LB, Shulman G. Adverse effects of postoperative infusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep;62(3):717-23.
94. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Zytokine Responses in Low-Risk Coronary Artery Bypass Surgery. *Int. J. Angiol.*. 2001 Jan;10(1):27-30.
95. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Sep;16(3):342-50. Review.
96. Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):54-9.

97. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, Keyl C. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs*. 2004 Dec;28(12):1082-8.
98. Wildhirt SM, Schulze C, Schulz C, Egi K, Brenner P, Mair H, Schutz A, Reichart B. Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Shock*. 2001;16 Suppl 1:55-9.
99. Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN, Hata JA, Peterson ED, Smith PK, Landolfo KP, Messier RH, Davis RD, Milano CA. Risk-adjusted short- and long-term outcomes for on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I366-70.
100. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1990 Nov 1;76(9):1680-97. Review.

6 Anhang

6.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Carmeda Beschichtung der MEKZ	Seite 12
Abbildung 2: Elektronenmikroskopisches Bild mit und ohne Carmeda Beschichtung	Seite 12
Abbildung 3: Schematische Darstellung der MEKZ	Seite 13
Abbildung 4: Die MEKZ während einer Operation im Operationssaal	Seite 14
Abbildung 5: Verlauf des Hämatokrits	Seite 26
Abbildung 6: Verlauf des Hämoglobins	Seite 27
Abbildung 7: Verlauf des C-reaktiven Proteins	Seite 28
Abbildung 8: Verlauf der Leukozyten	Seite 29
Abbildung 9: Verlauf des Interleukin-6	Seite 30
Abbildung 10: Verlauf des Interleukin-10	Seite 31
Abbildung 11: Verlauf des Interleukin-2 Rezeptors	Seite 32
Abbildung 12: Verlauf des TNF-alpha Rezeptors p 55	Seite 33
Abbildung 13: Verlauf des TNF-alpha Rezeptors p 75	Seite 34
Abbildung 14: Verlauf der stabkernigen Granulozyten	Seite 35
Abbildung 15: Verlauf der segmentkernige Granulozyten	Seite 36
Abbildung 16: Verlauf der Lymphozyten	Seite 37
Abbildung 17: Verlauf der Monozyten	Seite 38
Abbildung 18: Verlauf des Troponin I	Seite 39

Abbildung 19: Verlauf der Kreatinphosphokinase	Seite 40
Abbildung 20: Verlauf der Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp	Seite 41
Abbildung 21: Verlauf der Erythrozyten	Seite 42
Abbildung 22: Fremdblutgabe in 30 Operationen	Seite 47
Abbildung 23: Gabe positiv inotroper Substanzen	Seite 49
Abbildung 24: Vasodilatatorengabe (Nitroinfusion) in 30 Operationen	Seite 50

6.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Ausschlusskriterien	Seite 8
Tabelle 2: Anamnese und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten	Seite 9
Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten	Seite 10
Tabelle 4: Präoperative Medikamenteneinnahme	Seite 10
Tabelle 5: Vergleich der Komponenten von MEKZ und KEKZ	Seite 16
Tabelle 6: Operationsdauer, Bypasszeit und Anzahl der Bypässe	Seite 18
Tabelle 7: Übersicht über die studienbedingten Blutabnahmen	Seite 21
Tabelle 8: Daten der HLM bei 30 Operationen	Seite 22
Tabelle 9: Unterschiede der Inflammationsmarker hämatokritkorrigiert und unkorrigiert	Seite 43
Tabelle 10: Venöse Blutgasanalyse während der EKZ	Seite 44
Tabelle 11: Mittlerer arterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck	Seite 45

7 Danksagung

Prof. Dr. Med. Reichart danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu können und für die freundliche Aufnahme an der Herzchirurgischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Georg Nollert; er stand mir stets in kollegialer Weise mit großer Sachkenntnis, konstruktiver Kritik und praktischer Hilfe zur Seite. Vielen Dank auch an seine Frau, Dr. med. Ute Nollert. Sie hat mit netter Konversation oft für die nötige Abwechslung gesorgt.

Allen Mitarbeitern, vor allem Heinz Holdenried, der Abteilung für Kardiotechnik bin ich für die gute Zusammenarbeit zu großem Dank verpflichtet.

Den Kollegen des Instituts für Anästhesiologie möchte ich mich für die freundliche Zusammenarbeit und die praktische Unterstützung danken.

Für die große Hilfe und noch größere Geduld in Bezug auf EDV-Fragen möchte ich mich bei Florian Breitreiner bedanken.

Ein herzlicher Dank gebührt meiner Mutter, Bärbl Schwabenland. Seit ich denken kann, hat sie mich in allen Lebenslagen mit aller Stärke unterstützt und aufmunternde Worte für mich gefunden. Ich möchte mich dafür bedanken, dass es mir ermöglicht wurde, meine Ziele zu verfolgen und diesen Weg einzuschlagen.

.

8 Lebenslauf

Name: Ina Schwabenland

Geboren: 31.1.1978 in Stuttgart

Familienstand: Ledig

Schule

1984 – 1988 Besuch der Jakob-Grundschule in Stuttgart

1988 – 1998 Besuch des ev. Mörike-Gymnasiums in Stuttgart

1995 – 1996 Besuch der Newberg High School, Newberg, Oregon, USA

Studium

1998-2000 Studium der Vorklinik an der Medizinischen Fakultät der
Universität Köln

2000-2005 Studium der Klinik an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

Berufliche Laufbahn

ab 1. September 2005 Assistenzärztin der Anästhesie an der Universitätsklinik
Ulm